



El suplement de magnesi: utilitat dins de l'àmbit podològic

Treball final de grau

Grau de podologia

per Joan Josep Cirera Escuer

tutora, Dra. Lourdes Carbonell i Bardera

L'Hospitalet de Llobregat, juny

ÍNDIX

	pàg.
• Índex de continguts.....	i
• Índex de taules.....	iii
• Índex de figures.....	iii
• Abreviatures	iv
1 RESUM.....	1
2 INTRODUCCIÓ.....	3
2.1 EL MAGNESI.....	3
2.1.1 Fisiologia.....	4
2.1.1.1 <i>Funcions bioquímiques.....</i>	4
2.1.1.2 <i>Funcions fisiològiques.....</i>	5
2.1.2 Metabolisme.....	5
2.1.2.1 <i>Absorció.....</i>	5
2.1.2.2 <i>Distribució.....</i>	7
2.1.2.3 <i>Excreció.....</i>	7
2.1.3 L'estat del magnesi corporal.....	8
2.1.3.1 <i>Contingut corporal.....</i>	8
2.1.3.2 <i>Proves per avaluar els nivells de magnesi corporal.....</i>	8
2.1.4 Ingesta recomanada de magnesi.....	9
2.1.5 Desequilibri del magnesi.....	10
2.1.5.1 <i>Grups de risc.....</i>	11
2.1.5.2 <i>Medicaments que alteren l'homeòstasi del Mg.....</i>	11
2.1.5.3 <i>Clínica del dèficit de magnesi.....</i>	13
3 OBJECTIUS.....	15
4 METODOLOGIA.....	16
4.1 CONSULTA BASES DE DADES I FONTS DOCUMENTALS.....	16
4.2 ESTRATÈGIA DE LA CERCA BIBLIOGRÀFICA	19
4.3 CONSULTA ESPECIALISTES EN LA MATÈRIA.....	21
5 RESULTATS.....	22
5.1 ELS SUPLEMENTS DE MAGNESI.....	22

5.1.1	La necessitat de prendre suplementes de magnesi	22
5.1.2	Presentacions dels suplementes de magnesi	22
5.1.3	Seguretat	24
	5.2.3.1 <i>Nivell màxim d'ingesta tolerable</i>	24
5.1.4	Efectes adversos	24
5.1.5	Contraindicacions	25
5.1.6	Interaccions amb medicaments	25
5.2	EL MAGNESI I EL SEU PAPER EN PATOLOGIES D'ÀMBIT PODOLÒGIC	26
5.2.1	El magnesi i l'osteoporosi	26
	5.2.1.1 <i>Fisiopatologia del dèficit de magnesi en l'os</i>	26
5.2.2	Magnesi i diabetis mellitus	22
	5.2.2.1 <i>Hipomagnesèmia i diabetis; causa i efecte</i>	28
	5.2.2.2 <i>Etiologia de la hipomagnesèmia en el pacient diabètic</i>	28
	5.2.2.3 <i>Efectes de la hipomagnesèmia en el pacient diabètic...</i>	29
	- <i>A nivell cel·lular</i>	29
	- <i>A nivell clínic</i>	30
6	DISCUSSIÓ	31
6.1.1	Sobre l'osteoporosi: consideracions terapèutiques	33
6.1.2	Sobre la diabetis: consideracions terapèutiques	34
	- <i>De la ingesta</i>	34
	- <i>Del suplement de magnesi</i>	35
6.1.3	Sobre les rampes musculars nocturnes	36
6.1.4	Sobre les malalties de les ungles	36
7	CONCLUSIONS	37
8	BIBLIOGRAFIA	38
	- <i>Articles de revistes científiques</i>	38
	- <i>Llibres i monogràfiques</i>	42
	- <i>Documents legals</i>	43
	- <i>Material electrònic</i>	43

ÍNDIX DE FIGURES

- Figura 2.1:** Homeòstasi del magnesi.....pàg. 6
- Figura 4.1:** Mapa geogràfic dels estudis clínics actuals de SuplMg.....pàg. 17
- Figura 4.2:** Seqüència de la cerca bibliogràfica.....pàg. 20
- Figura 5.1:** Efectes de la deficiència de magnesi a l'os.....pàg. 27

ÍNDIX DE TAULES

- Taula 2.1:** Nivell de magnesi en sèrum.....pàg. 9
- Taula 2.2:** Valors d'ingesta recomanada de magnesi.....pàg.10
- Taula 5.1:** Nivell màxim tolerable d'ingesta de suplement de magnesi...pàg. 24

ABREVIATURES

AESAN	<i>Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.</i>
ATP	trifosfat d'adenosina, nucleòtid multifuncional imprescindible per la transferència energètica intracel·lular.
-ATP-asa	és un enzim transmembranari que s'encarrega de restablir l'equilibri inicial després d'un potencial d'acció en la cèl·lula nerviosa.
CACL1	calcitonina, hormona peptídica produïda a les cèl·lules C de la tiroide, regula el metabolisme de Ca i de K reduint-ne la concentració en sang. Afavoreix la reabsorció del Mg en la branca ascendent de la nansa de Henle.
CDR	quantitat diària recomanada.
CIE-10	Classificació Internacional de Malalties, 10ena. versió. OMS.
CLD16/19	claudines 16 i 19, proteïnes amb un paper estructural i funcional en les <i>tight junctions</i> , regulen la permeabilitat del Mg en l'epiteli de la nansa de Henle.
Codi ATC	<i>Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system.</i>

DM2	diabetis mellitus tipus 2.
DMO	densitat mineral òssia.
EFSA	<i>European Food Safety Authority.</i>
ENIDE	<i>Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española.</i>
FNB	<i>Food and Nutrition Board, EEUU.</i>
FNS	<i>Food and Nutrition Service, EEUU.</i>
IBPs	inhibidor de la bomba de protons.
IMC	índex de massa corporal.
IP6	hexafosfat d'inositol o àcid fític, és un glúcid present en la fibra dietètica.
mEq/l	mil·liequivalents de solut per litre de solvent.
Mg	magnesi.
mg/dl	mil·ligram/decilitre, unitat de concentració de la glucosa en sang, utilitzada als EEUU.
mmol/l	una mil·lèsima de mol (10^{-3}) per litre quantitat de substància per litre, unitat de mesura de les proves de glucosa en sang utilitzada a la resta del món.
NAD	nicotinamida adenina dinucleòtid, coenzim d'oxidoreducció, proveeix d'energia a la cèl·lula mitjançant l'intercanvi d'hidrogenions o electrons.
NADP	nicotinamida adenina dinucleòtid fosfat, coenzim d'oxidoreducció que conté vitamina B3 i un grup fosfat.
NADPH	forma reduïda del coenzim NADP.
OMS	Organització Mundial de la Salut.
PTH	hormona paratiroïdal o parathormona, augmenta la calcèmia actuant sobre els seus receptors a l'os, el ronyo i l'intestí. S'inhibeix en presència del calcitriol. El Mg intervé en la seva regulació.
SupMg	suplement de magnesi.
TNF-α	factor de necrosi tumoral <i>alpha</i> , citocina pro inflamatòria.
TRPM6	<i>transient receptor potential cation channel</i> , subfamília <i>M</i> , membre <i>6</i> , aquest gen codifica una proteïna amb el mateix nom que conte un domini d'un canal iònic saturable, té un paper essencial en el transport epitelial de Mg i en l'absorció activa de Mg a l'intestí i el ronyo.
TRPM7	de la mateixa família que TRPM6, s'expressa de forma ubiqua entre els teixits, participa en l'homeòstasi del Mg a nivell cel·lular.
UL	nivell màxim d'ingesta tolerable.

También le diré, que como el déficit de magnesio produce contracturas, es muy corriente, que las personas con esa deficiencia tengan el pie cavo.

Converses amb Ana Maria Lajusticia, 25 de febrer de 2015.

Magnesium has shown mixed benefit in nonpregnant adults, and some positive results for treatment of leg cramps in pregnancy.

Allen RE , Kirby, KA. *Nocturnal leg cramps*, 2012 ⁽⁵²⁾.

El suplement de magnesi: utilitat dins de l'àmbit podològic

ANTECEDENTS: La classificació dels suplementes dietètics de magnesi com aliments promou un accés generalitzat i augmenta la possibilitat que els pacients els utilitzin sense ser supervisats. Aquesta revisió té com objectiu oferir una visió general del paper del magnesi en diferents malalties que afecten el pacient podològic i l'efecte d'administrar suplement de magnesi (SuplMg) per millorar la seva qualitat de vida.

MÈTODES: Cerca bibliogràfica sobre l'eficàcia del SuplMg en la diabetis, l'osteoporosi, les rampes musculars i les malalties de les ungles publicades en els últims 10 anys. Consultes a investigadors, productors, distribuïdors i consumidors de SuplMg.

RESULTATS: El dèficit de magnesi està present de forma generalitzada en el pacient diabètic i en els pacients d'edat avançada. El SuplMg és una alternativa segura i econòmica pel tractament però l'evidència científica sobre la seva eficàcia és limitada.

CONCLUSIONS: La falta d'evidència no significa falta d'efecte, calen més investigacions per poder recomanar l'ús rutinari de SuplMg.

Paraules clau: magnesi, suplement de magnesi, diabetis, osteoporosi, ungla, rampes musculars

ABSTRACT

Magnesium supplementation: utility in podiatry

BACKGROUND: *The classification of magnesium supplements as food promotes widespread access and increases the possibility for patients to use them without being supervised. This review aims to provide an overview of the role of the magnesium in different diseases affecting the podiatric patient and the effect of the magnesium supplementation (SuplMg) to improve their quality of life.*

METHODS: *A literature search was performed in order to the effectiveness of SuplMg in diabetes, osteoporosis, muscle cramps and nail diseases published in the last 10 years. Were made to consultations researchers, producers, distributors and consumers SuplMg.*

RESULTS: *The deficiency of magnesium is present widely in diabetic patients and in elderly patients. The SuplMg is an economical and safe alternative treatment, but evidence of their effectiveness is limited.*

CONCLUSIONS: *The lack of evidence does not mean lack of effect, more research is needed to recommend the routine use SuplMg.*

Keywords: *magnesium, magnesium supplement, diabetes, osteoporosis, nail, muscle cramps.*



2 INTRODUCCIÓ

2.1 EL MAGNESI

El magnesi juga un paper important en l'estructura i la funció del cos humà. El magnesi (Mg) és el quart catió més abundant en l'organisme i el catió més abundant en el compartiment intracel·lular després del potassi. És essencial per a la funció de molts enzims, realitza funcions de cofactor i activador en més 600 enzims, incloent aquells que es troben relacionats amb la transferència de grups fosfat, i en totes les reaccions que requereixen trifosfat d'adenosina (ATP)⁽¹⁾. El nivell de magnesi intracel·lular és fonamental per la síntesis d'àcids nucleics i proteïnes, i està implicat en pràcticament tots el processos metabòlics i bioquímics dins de la cèl·lula.

El Mg és important per a una apropiada conducció nerviosa, afecta al transport d'ions modulant l'activitat dels canals, regula la permeabilitat de la membrana cel·lular, l'excitabilitat neuromuscular i té un paper rellevant en el metabolisme dels carbohidrats⁽²⁾. Aquestes funcions s'aconsegueixen a través de dues propietats importants del magnesi; la capacitat de formar quelats amb molècules carregades negativament, i la seva capacitat per competir amb el calci per la seva posició en les proteïnes i en les membranes.

2.1.1 Fisiologia

2.1.1.1 *Funcions bioquímiques*

El magnesi intervé en nombrosos processos bioquímics com l'adhesió cel·lular i l'aprofitament eficaç de l'energia per part de la cèl·lula.

Les funcions bioquímiques del magnesi es poden resumir en els següents punts:

- *Síntesi i utilització de compostos rics en energia.* És imprescindible per la hidròlisi de l'ATP.

- *Síntesi de transportadors de protons, electrons i ions* que controlen la conducció elèctrica (NAD, NADP). El magnesi és necessari per al transport actiu d'ions com el potassi i el calci a través de membranes cel·lulars. En el seu paper en els sistemes de transport d'ions, el magnesi afecta la conducció dels impulsos nerviosos, la contracció muscular i el ritme cardíac.

- *Síntesi i activitat de nombrosos enzims.* El Mg activa més de 600 enzims per la qual cosa es converteix en un agent regulador *crònic i necessari* per al bon funcionament de l'organisme. Diversos enzims que participen en la síntesi d'hidrats de carboni i lípids requereixen magnesi per a la seva activitat.

- *Element estabilitzador de la membrana cel·lular.* Una de les funcions més importants del magnesi és construir complexos amb els fosfolípids que estabilitzen les membranes.

- *Migració cel·lular.* Els nivells de calci i magnesi en les cèl·lules circumdants al líquid intersticial afecten la migració de diferents tipus de cèl·lules. Aquests efectes sobre la migració cel·lular poden ser importants en la cicatrització de ferides.

- El glutatió, un antioxidant important, requereix magnesi per a la seva síntesi^(3,56).

2.1.1.2 Funcions fisiològiques

El magnesi és fonamental per a nombroses funcions fisiològiques, entre les que cal destacar:

- Sistema neuromuscular:

intervé en l'excitabilitat neuronal i muscular⁽⁴⁾, la manca de magnesi resulta en sobreexcitabilitat, degut principalment al transport de calci i a la senyalització cel·lular^(5,62).

- Sistema cardiovascular :

al cor: afecta a la contracció i l'excitabilitat, és un ió protector del cor, a causa de la prevenció de la hipòxia i la isquèmia.

al sistema circulatori: protegeix la paret dels vasos i promou la vasodilatació.

al sistema sanguini: antitrombòtic, estabilitza els eritròcits i augmenta la producció de leucòcits.

- Altres sistemes:

necessari en el creixement i maduració òssia

intervé en l'homeòstasi

participa en la transmissió genètica

activa la mobilitat dels espermatozoides

activa les funcions hepàtiques

intervé en la síntesis del surfactant pulmonar

essencial per la síntesis d'hormones

intervé en funcions antial·lèrgiques⁽³⁾.

2.1.2 Metabolisme

2.1.2.1 Absorció

En condicions normals, la proporció de Mg que s'absorbeix oscil·la entre el 45 i el 70% de l'ingerit. El 90% del Mg ingerit s'absorbeix en l'intestí prim, la resta en l'estómac i en el budell gros depenent de la seva concentració. Es coneix l'existència de dos sistemes de transport intestinal per a aquest catió: un mediat

per transportadors, saturable a baixes concentracions (2-4 mEq/ l), i un altre té lloc mitjançant un sistema de difusió simple a altes concentracions⁽⁵⁾.

Factors que alteren la seva absorció:

- en casos d'acidosis intestinal, s'augmenta l'absorció
- en presència de fosfat, citrat, àcids grassos, àcid fític (present en la fibra dietètica) i sals biliars es disminueix l'absorció, ja que formen amb el Mg compostos insolubles.

REGULACIÓ DE L'HOMÈOSTASI DEL MAGNESI

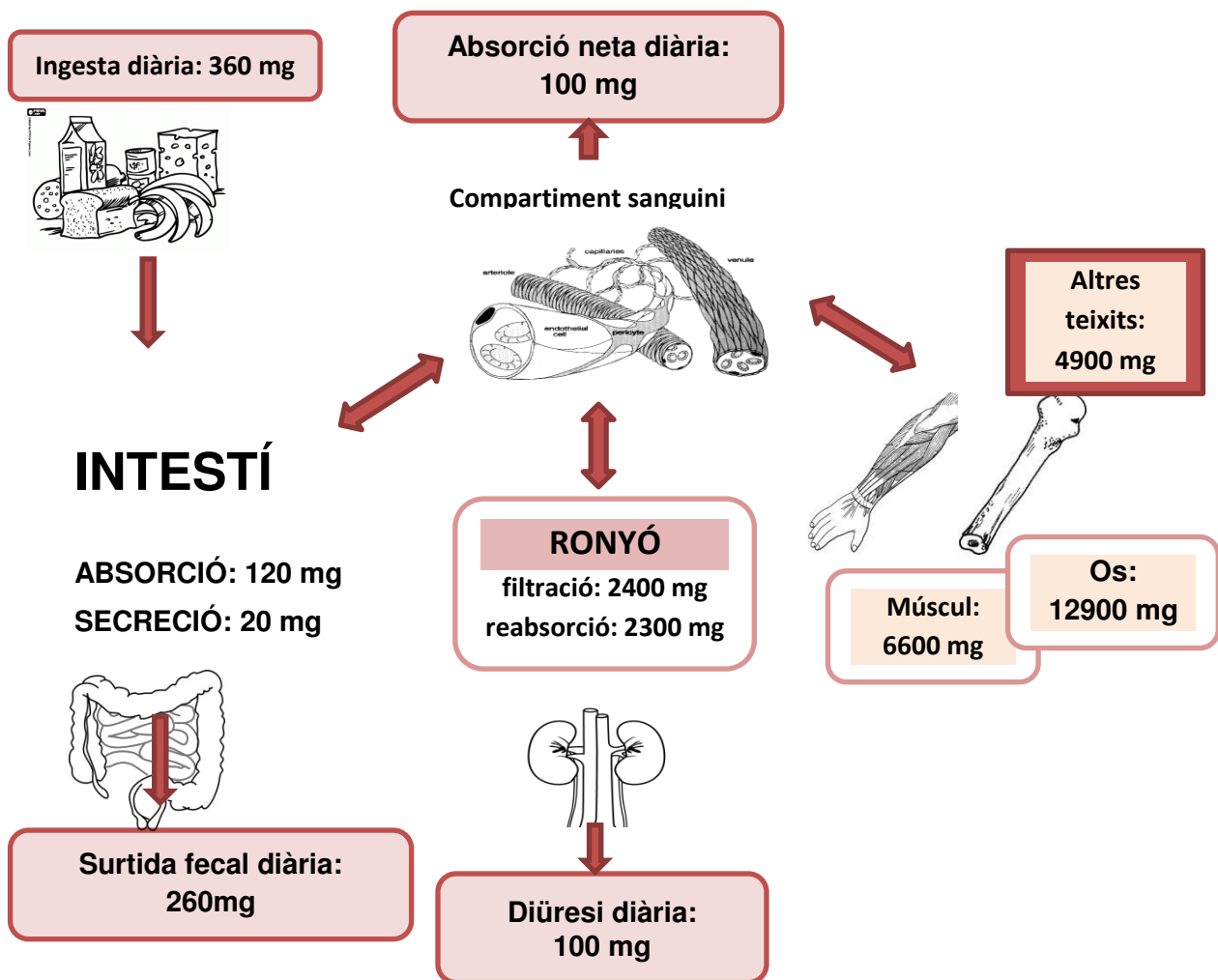


Figura 2.1: Homeòstasi del magnesi.

2.1.2.2 *Distribució*

Un cop absorbit, el catió és transportat als diferents teixits. Entre el 50-60% del magnesi del cos es troba dins de l'os, on forma un constituent superficial del component mineral hidroxiapatita (fosfat de calci). Inicialment, un 20-30% d'aquest magnesi és fàcilment intercanviable amb el magnesi sèric, això fa que sigui útil per requeriments en la seva homeòstasi i, per tant, representa una reserva de magnesi moderadament accessible, que es pot extreure en temps de deficiència. No obstant això, la proporció de magnesi de l'os, en aquesta forma intercanviable, disminueix significativament amb l'augment de l'edat⁽⁶⁾.

2.1.2.3 *Excreció*

La via més important d'excreció del magnesi és la digestiva, amb variacions segons el tipus d'ingesta. Si la dieta és molt rica en magnesi les pèrdues en femta poden arribar al 75%, mentre que en dietes pobres les pèrdues es redueixen a un 30%, això es degut a la saturació dels canals transportadors de magnesi de l'intestí que regulen la quantitat de magnesi en sang que necessita el nostre organisme.

Es considera el ronyó l'òrgan fonamental en l'homeòstasi del catió no excretat en femtes. Del 95-97% del magnesi filtrat és reabsorbit i només un 3-5% és excretat. La reabsorció té lloc en el túbul proximal (20-30%), en el tram ascendent de la nansa de Henle on es produeix la major reabsorció (50-60%) i, finalment, al túbul contornejat distal (5-10%).

L'excreció renal del magnesi es veu influenciada per diferents hormones. La parathormona i la calcitonina augmenten la seva reabsorció tubular, mentre que l'hormona del creixement, l'antidiürètica, les suprarenals, els andrògens i els estrògens augmenten la seva excreció. L'eliminació renal també és augmentada en presència d'altres substàncies com la glucosa, la galactosa i l'etanol.

En condicions normals, la transpiració del cos elimina de 20-25 mg de magnesi barrejat en la suor. Aquesta eliminació es troba augmentada en esportistes i treballadors en condicions de calor extrema i humitat⁽⁵⁶⁾.

2.1.3 L'estat del magnesi corporal

2.1.3.1 *Contingut corporal*

S'estima que el magnesi corporal total constitueix uns 1.000 mmol o 22,66 g. El 99% del magnesi corporal total es troba en el compartiment intracel·lular; només l'1% del magnesi corporal total està situat al compartiment extracel·lular. El 60% del magnesi intracel·lular està localitzat en l'os, el 20% en el múscul i un altre 20% en altres teixits⁽³⁾.

En el compartiment extracel·lular, el 60% es troba en forma lliure o ionitzada, el 10% està en forma de sals (citrat, fosfat, oxalat) o unit a altres anions formant complexos i el 30% restant està lligat a proteïnes. La concentració de magnesi en el plasma és mantinguda en un estret rang comprès entre 1,7 i 2,2 mg/dl (0,75-0,95 mmol/l = 1,5-1,9 mEq/l).

2.1.3.2 *Proves per avaluar els nivells del magnesi corporal*

L'avaluació de la quantitat del magnesi corporal és difícil perquè la major part és dins de les cèl·lules i en els ossos.

Els mètodes per quantificar el magnesi a l'organisme més comuns són:

- *Mesura dels nivells en sang.* És el mètode més utilitzat i fàcilment disponible, tot i que els nivells sèrics tenen poca correlació amb els nivells de magnesi corporal total o amb les concentracions en teixits específics (taula 1.1)⁽⁷⁾. És una mesura útil sol en condicions de deficiència severa.
- *Mesura de les concentracions de magnesi en els eritròcits i en la saliva.*

- *Nivell en orina (Prova de tolerància)*. Es quantifica el magnesi urinari excretat durant 24 hores, per desestimar les influències del ritme circadià, després de la infusió parenteral d'una dosi de magnesi.
- *Avaluació en el teixit*. - *Muscular*; tot i ser el mètode més fiable, és un procediment invasiu i costós que requereix coneixements especials
 - *Ossi*; s'està treballant per poder determinar el magnesi dipositat a l'os mitjançant ressonància magnètica nuclear però el Mg ossi és molt heterogeni. Actualment es necessita biòpsia.

Tot i intenses activitats d'investigació encara no hi ha cap prova de laboratori precisa per determinar la quantitat de magnesi corporal en els essers humans. Per avaluar íntegrament la quantitat total del magnesi en l'organisme, podrien ser necessàries dues proves de laboratori i una avaluació clínica⁽⁴⁾, però existeix la necessitat d'arribar a un consens sobre un protocol estandarditzat per tal de comparar els resultats obtinguts en les diferents unitats clíniques.

Nivell de magnesi en sèrum	
Adult:	1.8 a 2.6 mil·ligrams per decilitre (mg / dL) [0,74-1,07 milimols per litre (mmol / L)]
Nens:	1.7 a 2.1 mg / dL (0,70-0,86 mmol / L)
<u>Nounat:</u>	1.5 a 2.2 mg / dL (0,62-0,91 mmol / L)

Taula 2.1: Nivell de magnesi en sèrum. Fischbach FT, (57).

2.1.4 Ingesta recomanada de magnesi

La ingesta recomanada de magnesi té com a valors de referència, les estipulades per la Junta d'Aliments i Nutrició (FNB) de l' Institut de Medicina de les Acadèmies Nacionals dels Estats Units que fixa el nivell diari recomanat per una ingesta suficient en individus sans segons la seva edat (Taula 1.2)⁽⁵⁸⁾.

Valors d'ingesta recomanada de Mg				
Edat	Home mg/dia	Dona mg/dia	Embaràs mg/dia	Lactància mg/dia
Naixement a 6 mesos	30	30		
7-12 mesos	75	75		
1-3 anys	80	80		
4-8 anys	130	130		
9-13 anys	240	240		
14-18 anys	410	360	400	360
19-30 anys	400	310	350	310
31-50 anys	420	320	360	320
Més de 51 anys	420	320		

Taula 2.2: Valors d'ingesta recomanada de Mg. FNB (58).

2.1.5 Desequilibri del magnesi

Amb una dieta variada, equilibrada i suficient difícilment ens trobarem davant d'una deficiència manifesta de magnesi en l'organisme. Però hi ha grups de població més propensos a patir risc de deficiència de magnesi pel fet de consumir quantitats insuficients o tenir condicions mèdiques en les que han de prendre medicaments que redueixen l'absorció del magnesi en l'intestí o incrementen les seves pèrdues.

2.1.5.1 Grups de risc

- *Persones amb malalties gastrointestinals*: diarrea crònica, malaltia de Crohn i malaltia celíaca, entre d'altres. Aquestes malalties poden conduir fins a una malabsorció crònica.

- *Persones amb diabetis tipus 2 o amb resistència a la insulina*: tenen una pèrdua renal de Mg secundària a una major concentració de glucosa als ronyons que augmenta la seva excreció.

- *Dependents de l'alcohol*.

- *Persones amb trastorns hereditaris*: petits grups poblacionals són caracteritzats per perturbacions en la reabsorció renal de magnesi. El trastorn més important és la síndrome de Gitelman; les famílies afectades tenen mutacions en els canals iònics i transportadors renals, TRPM6 al túbul distal i CLD16/19 a la nansa de Henle. Segons ètnies, la capacitat de l'organisme per absorbir el magnesi canvia, per la variació en l'expressió de les proteïnes transportadores del magnesi.

- *En la vellesa* es tenen ingestes de magnesi més baixes. L'absorció del magnesi disminueix i s'augmenta l'excreció, a causa de la presència de malalties concomitants que requereixen medicació, i aquesta altera l'estat del magnesi corporal.

- *Pacients desnodrits i pacients amb dietes per aprimar-se* no compensades⁽⁶²⁾.

2.1.5.2 Medicaments que alteren l'homeòstasi del magnesi

Trobem diversos tipus de medicaments que tenen capacitat de desestabilitzar el nivell del magnesi en el nostre organisme: disminuint la seva absorció o augmentant la seva excreció.

- *Els diürètics*

El tractament crònic amb diürètics de nansa, (furosemida i bumetamida) i diürètics tiazídics, (hidroclorotiazida i àcid etacrínic) poden incrementar la pèrdua de magnesi per l'orina i conduir una depleció del magnesi⁽²⁾. Per contra, els diürètics estalviadors de potassi (amilorida i espirolactona) redueixen l'excreció de magnesi.

- *Inhibidors de la bomba de protons (IBPs)*

L'ús prolongat de IBPs (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol i rabeprazol) redueixen l'absorció intestinal del magnesi. No es coneix el mecanisme pel qual redueixen l'absorció, però s'associa a canvis en el pH endo-luminal que podrien interferir en el funcionament dels canals iònics o a la interferència amb algun pèptid implicat en l'absorció intestinal⁽⁸⁾.

- *Derivats del platí*

El cisplatí i el carboplatí provoquen una disminució de la reabsorció del magnesi al túbul distal.

- *Antimicrobians*

Els aminoglicòsids (gentamicina, neomicina) augmenten l'excreció renal del magnesi⁽²⁾.

- *La vitamina D i el calci*

La forma activa de la vitamina D (calcitriol) pot augmentar lleugerament l'absorció intestinal de magnesi. No obstant això, no està clar si l'absorció de magnesi és calcitriol depenent, tal i com és l'absorció de calci i fosfat. D'altra banda, l'alt consum de calci no s'ha trobat que afecti l'equilibri del magnesi en la majoria dels estudis. S'ha descrit que quan els nivells de magnesi en sang són baixos, hi ha una disminució dels nivells de calci en sang i resistència a l'hormona paratiroidal (PTH), així com de l'acció i la resistència a alguns dels efectes de la vitamina D⁽⁶³⁾.

- *El zinc*

La complementació amb altes dosis de zinc (142 mg/dia) comporta una disminució significativa de l'absorció del magnesi⁽⁹⁾.

Altres medicaments que provoquen una depleció del magnesi són: cetuximab, els inhibidors de la calcineurina (ciclosporina A i tacrolimus).

També podem trobar compostos que, utilitzats de forma errònia o iatrogènica poden conduir a un estat augmentat de magnesi com són els ènemes i lavatives realitzats amb compostos rics en magnesi (sals d' Epsom).

2.1.5.3 *Clínica del dèficit de magnesi*

A causa de les moltes funcions del magnesi en el cos, els nivells baixos de magnesi s'han associat a una sèrie de malalties cròniques, incloent mals de cap per migranya, malaltia d' Alzheimer, accident vascular cerebral, hipertensió, malalties cardiovasculars, diabetis mellitus i osteoporosi^(2,3).

Hem de considerar dues formes de manifestació clínica diferenciades per l'etiologia del desequilibri del nivell de magnesi en l'organisme. Les dues formes clíniques les trobem en la Classificació Internacional de Malalties de l'OMS (CIE-10) dins del capítol IV.- Malalties endocrines, nutricionals i metabòliques sota els codis:

- *(E61.2) Deficiència dietètica de magnesi:* es tracta d'una aportació insuficient de magnesi en la dieta.
- *(E83.4) Trastorns del metabolisme del magnesi:* quan el desequilibri està lligat a una desregulació dels elements de control del metabolisme magnèsic⁽⁵⁶⁾, comprèn dos apartats en els quals s'inclouen la hipomagnesèmia i la hipermagnesèmia.

La deficiència dietètica de magnesi es relaciona amb condicions d'estrès inflamatori crònic, amb unes concentracions elevades de proteïna C-reactiva, factor de necrosi tumoral *alpha* (TNF- α) i un increment en la producció de radicals lliures, presents en processos com la síndrome metabòlica, síndrome de fatiga crònica, l'obesitat, cardiomiopaties, vasculopaties i preeclàmpsia⁽¹⁰⁾. En el sistema nerviós, la deficiència neuronal de magnesi ha estat relacionada amb l'insomni, l'apatia, la confusió, la pèrdua de memòria i en situacions més greus com són la malaltia de Parkinson, la depressió i l'autisme^(2,4,6).

La hipomagnesèmia és un desequilibri electrolític en el qual hi ha un nivell baix de magnesi en la sang, per sota de 0,7 mmol/L. La hipomagnesèmia no és igual que la deficiència de magnesi, ja que pot estar present amb una ingesta adequada de magnesi en la dieta. La hipomagnesèmia pot ser, d'una banda, asimptomàtica de produir-se de forma lleu, també pot compartir la clínica amb la deficiència dietètica del magnesi quan la depleció del magnesi és crònica i presentar una forma clínica aguda quan el nivell sèric és inferior a 0.5 mmol/L que requereix hospitalització per presència d'infarts, letargia, tetània muscular i deliri.

La hipermagnesèmia és una manifestació clínica poc freqüent. Generalment es desenvolupa en persones amb insuficiència renal que reben sals de magnesi o en persones que prenen medicaments que contenen magnesi (antiàcids i laxants)⁽²⁾. Amb nivells pròxims als 8 mEq/l comença a aparèixer: hipotensió, depressió central, que deriva cap a anestèsia profunda, paràlisi dels músculs esquelètics, coma i fins i tot pot provocar la mort si no és tractada en un àmbit hospitalari.

3 OBJECTIUS

El magnesi ha passat de ser *l'electròlit oblidat* a convertir-se en l'inductor d'infininitat de patologies per la seva mancança. En recents investigacions el suplement de magnesi es presenta com una alternativa vàlida per al tractament de patologies que tenen una estreta relació amb la podologia, tals com la diabetis i l'osteoporosi.

Per aquest motiu nosaltres pensem que l'administració de suplement de magnesi podria suposar un benefici terapèutic en algunes simptomatologies i/o malalties que afecten al peu.

L'objectiu d'aquest estudi és realitzar un treball de documentació sobre l'efecte terapèutic dels suplement de magnesi en algunes patologies relacionades amb la podologia per a poder valorar la seva possible prescripció per part dels podòlegs.

Per a la realització d'aquest estudi es tindran en compte els següents aspectes:

- la fisiopatologia i l'homeòstasi del magnesi
- el marc local de la deficiència dietètica de magnesi en la població del nostre entorn geogràfic
- la relació de la deficiència de magnesi i el pacient podològic
- l'efecte d'administrar suplement de magnesi per al tractament de l'osteoporosi, la diabetis, les rampes musculars i les malalties de les ungles
- la seguretat i les contraindicacions de les diferents presentacions del suplement de magnesi
- l'anàlisi dels diferents preparats de magnesi que es troben al mercat en l'actualitat



4 METODOLOGIA

La realització d'aquesta revisió bibliogràfica s'articula en dues vies complementàries: una revisió de la literatura científica i la realització d'entrevistes amb especialistes en nutrició, farmacologia, suplementos dietètics i herboristes.

4.1 CONSULTA BASES DE DADES I FONTS DOCUMENTALS

Per realització de l'estudi s'opta per realitzar una revisió bibliografia exhaustiva mitjançant una cerca en diferents bases de dades i fonts documentals.

Bases de dades

- MEDLINE

PubMed, font primària d'informació en la que es realitza una cerca d'articles publicats els últims 10 anys per la comunitat científica internacional.

MeSH, s'utilitza com a tesaurus per poder seleccionar per temàtiques.

PubChem, trobem referències sobre els diferents SuplMg.

ClinicalTrials.gov, es cerca validesa als diferents assajos clínics relacionats amb les patologies d'àmbit podològic. S'utilitza per poder avaluar les futures investigacions sobre l'efecte del suplement de magnesi en les diferents patologies (figura 5.1).

68 estudis trobats per : la complementació amb magnesi
[Modificar aquesta cerca](#) | [Com usar els resultats de la cerca](#)

[Llista](#) | [Per Tema](#) | [En un mapa](#) | [Afina la teva cerca](#)

68 estudis van trobar, que es mostra al mapa.

Un mapa similar està disponible per a tots els estudis en ClinicalTrials.gov

Feu clic al mapa per mostrar un mapa més detallat (quan estigui disponible) o buscar estudis (quan Mapa no disponible).

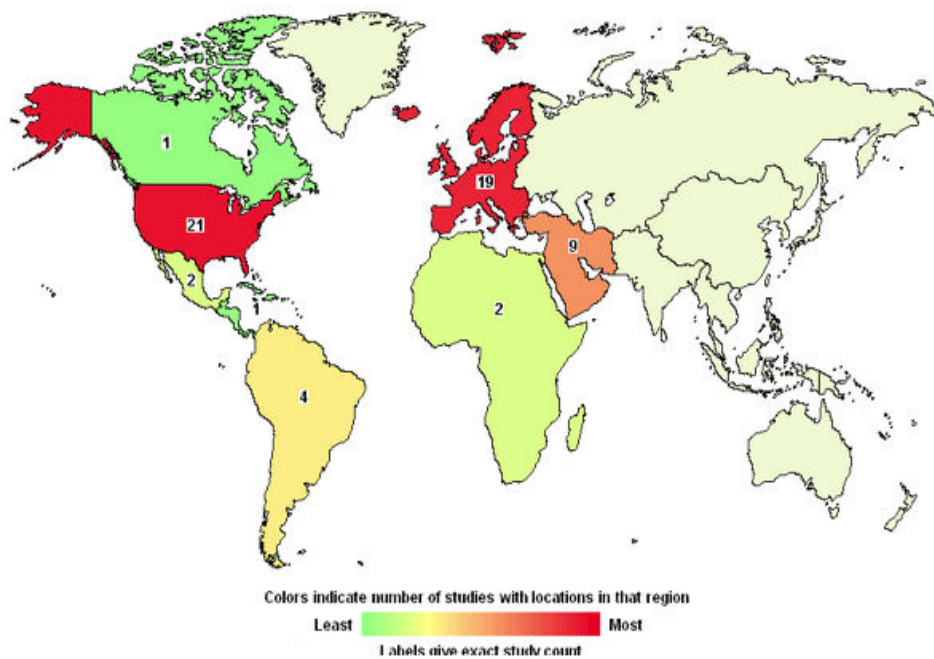


Figura 4.1: Mapa geogràfic dels estudis clínics actuals sobre el SupIMg ClinicalTrials.gov.

- SCOPUS

La base de dades bibliogràfica editada per *Elsevier* ens permet fer una cerca més exhaustiva, utilitzant el tesaurus de *Medline*, trobem els articles en la seva integritat.

- DIALNET

Útil per apropar-nos als múltiples estudis realitzats sobre la diabetis i el magnesi per les universitats espanyoles.

Altres recursos d'Internet

- RESEACH GATE

S'utilitza com a xarxa social en la que poder establir contacte amb altres investigadors interessats en la matèria i com a nexa entre articles publicats sobre el magnesi en diferents àmbits patològics.

- GOOGLE ACADEMIC

Hem pogut accedir a la integritat de molts articles seleccionats en les altres bases de dades, mai ha estat utilitzat com a motor de cerca per excloure soroll documental per articles parcials o amb manca d'evidència científica.

- CONSUMERLAB.COM

Es realitzen consultes periòdiques mitjançant un sistema d'alertes informatives al voltant de: *MAGNESIUM SUPPLEMENTATION*. *ConsumerLab.com* és el major proveïdor no governamental de resultats de proves independents i informació sobre suplementos nutricionals. Conté un reservori d'informació sobre la seguretat del suplementos nutricionals comercialitzats per laboratoris americans i europeus.

Revistes especialitzades en podologia

Es consulta sobre nutrició, peu i ungla a *Podiatry today* i *El peu*.

Llibres

Es consulten llibres relacionats en farmacologia per poder establir un marc teòric contrastat sobre la cinètica i l'efecte del suplement de magnesi en l'organisme. També s'extreu informació de llibres publicats sobre les alteracions fisiològiques del magnesi en l'organisme, així com dels efectes del dèficit de magnesi.

Fonts governamentals

Indispensable per establir una base epidemiològica de la deficiència de magnesi en la població. Han estat els treballs publicats per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) i l'Organització de les Nacions Unides per l'Alimentació i l'Agricultura (FAO).

Els treballs publicats pel *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* sumats als de la Generalitat de Catalunya permeten ubicar de forma local l'estat de la ingesta de magnesi en la població del nostre entorn. La legislació que afecta al suplement de magnesi ha estat consultada a les monogràfiques editades des de l'*European Medicines Agency* (EMA) i els *Real Decreto* editats pel *Ministerio de la Presidencia* del govern espanyol.

4.2 ESTRATÈGIA DE LA CERCA BIBLIOGRÀFICA

Criteris de selecció

Els articles han estat triats a partir d'una selecció que inclou:

- rellevància dels articles seleccionats
- nombre de citacions en altres articles
- font; han estat seleccionats els articles d'universitats de prestigi aliens a tota parcialitat
- data de publicació, s'exclouen els assajos clínics de més de deu anys d'antiguitat
- en els estudis clínics s'ha intentat establir una selecció a partir de les dades proporcionades des de ClinicalTrials.gov en el referent als criteris d'inclusió, llargada de l'estudi i mostra dels mateixos.

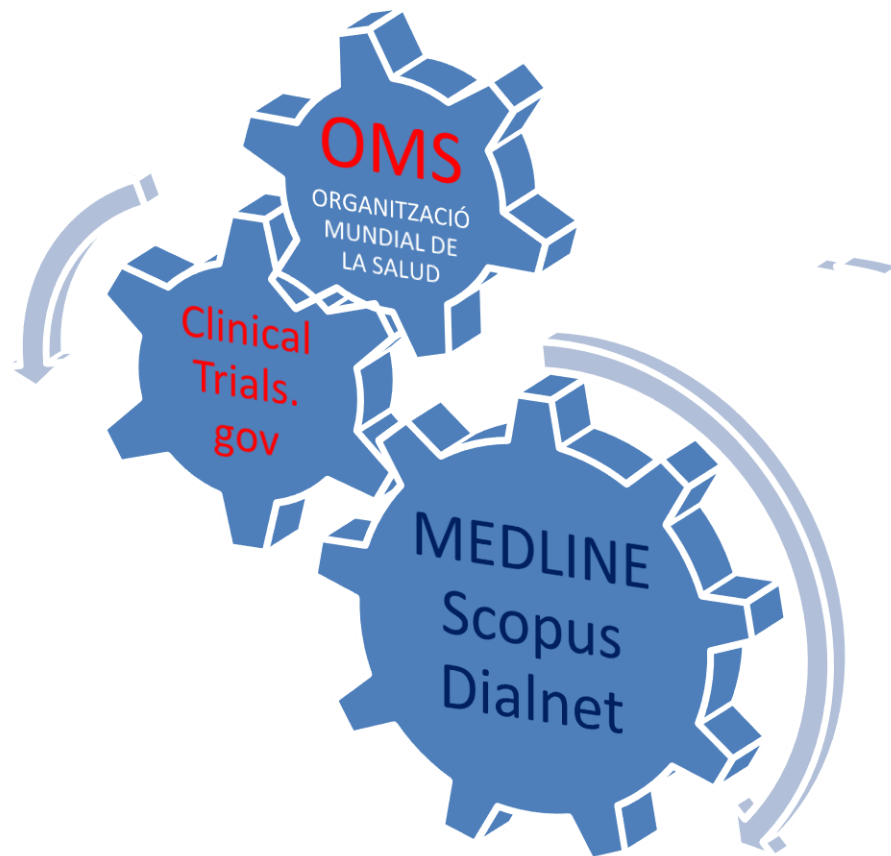


Figura 4.2: Seqüència de la cerca bibliogràfica.

Seqüència

La recerca fou iniciada el juliol de 2014, utilitzant com a treballs de partida i referència els publicats per l'Organització Mundial de la Salut (OMS) sobre la deficiència de la ingesta de magnesi en la població i de l'aportació de magnesi i calci suplementari en l'aigua de consum humà, seguit d'una aproximació als estudis clínics que s'estan realitzant actualment sobre el suplement de magnesi a ClinicalTrials.gov, amb posterior lectura i anàlisi de tots els treballs de rellevància als que s'ha pogut accedir fins al maig de 2015 en les diferents bases de dades i motors de cerca.

Paraules clau

Donada la grandària de la recerca, les paraules clau s'han adaptat a les diferents patologies revisades, han estat utilitzades: *magnesium, deficiency, life styled, micronutrients, hypomagnesemia, clinical trial, epidemiologic studies, nutrition,*

4.3 CONSULTES A ESPECIALISTES EN LA MATÈRIA

Es realitzen entrevistes consecutives a diversos especialistes en el suplement de magnesi per aclarir dubtes, ampliar els coneixements i establir una constant real per a la bona utilització del suplement de magnesi.

Productors; Sra. Ana María Lajusticia Bergasa, llicenciada en *Ciencias Químicas* per la *Universidad Complutense de Madrid*.

Uroleg; Dr. Antonio Serés i Figueres, Doctor en medicina i membre de la *Société Internationale d'Urologie (SIU)*, aporta informació sobre la seguretat del SuplMg en pacients amb insuficiència renal.

Farmacèutics

Sra. Amparo Serés i Figueres, llicenciada en Farmàcia per la Universitat de Barcelona, directiva del Col·legi de Farmacèutics de Barcelona, es realitzen consultes sobre la manca de regulació del sector dels suplementes dietètics.

Auxiliars de farmàcia

Constaten un augment de la venda de suplementes de magnesi i una fidelització del client consumidor que argumenta l'eficàcia del suplement.

Persones consumidores

S'utilitza una petita mostra de consumidores habituals de suplement de magnesi que treballa dins d'un àmbit hospitalari. Defensen l'eficàcia del suplement per a diverses patologies, així com una petita dependència a l'efecte laxant dels preparats amb magnesi.

5 RESULTATS

5.1 ELS SUPLEMENTS DE MAGNESI

5.1.1 La necessitat de prendre suplementes de magnesi

La *Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE)* elaborada l'any 2011 pel *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad* detecta que el percentatge de població espanyola amb una ingesta insuficient de magnesi és aproximadament d'un 30%⁽⁶⁴⁾.

Els nous hàbits dietètics de la societat occidental, amb un major consum d'aliments refinats⁽¹¹⁾, l'esgotament de les fonts naturals del magnesi per l'agricultura intensiva i la ingesta de begudes baixes en magnesi⁽⁵⁶⁾, promou en les autoritats sanitàries la preocupació per adequar la ingesta de magnesi⁽⁵⁸⁾.

El suplement oral de magnesi (SuplMg) s'ofereix com una alternativa per cobrir la deficiència d'aquest en la població.

5.1.2 Presentacions dels suplementes de magnesi

Els preparats que serveixen com a suplement de la ingesta de magnesi, es troben en el mercat en diferents formes farmacèutiques generalment com pólvores o comprimits. En aquests preparats, molt sovint, trobem el magnesi unit a altres molècules, en forma de sal o quelats. D'aquesta manera s'estabilitza el magnesi i es preveu la reacció creuada amb altres minerals. Molts dels composts de magnesi són higroscòpics amb un sabor molt amarg, solen barrejar-se en altres substàncies per facilitar la seva ingestió⁽⁵⁹⁾.

Els composts químics de magnesi més utilitzats com suplement són:

- L'òxid (MgO)

L'administració de suplementes d'òxid de magnesi té una baixa biodisponibilitat en el cos, al voltant del 4-5%, però es pot augmentar al 10% si s'administra en

forma de comprimits efervescents⁽¹²⁾. A causa de la baixa absorció intestinal, l'òxid de magnesi tendeix a ser utilitzat com laxant i com antiàcid.

- *El citrat* ($C_6H_6MgO_7$)

És la forma més comuna de suplement de magnesi: per tenir una baixa incidència de problemes gastrointestinals (flatulències i diarrea), per la seva alta solubilitat en l'aigua i per uns costos de producció baixos.

Té tres vegades més biodisponibilitat relativa que l'òxid, al barrejar-se en líquids augmenta la seva biodisponibilitat, entorn del 25-30%⁽¹³⁾, tot i tenir un percentatge d'absorció relativament petit.

- *L'Aspartat* ($C_8H_{12}MgN_2O_8$)

El magnesi unit a aminoàcids com l'aspartat mostra un augment de la biodisponibilitat relativa a l'òxid de magnesi però tendeix a ser menor que el citrat.

- *El Sulfat* ($MgSO_4$)

El sulfat de magnesi té un potent efecte laxant, per aquesta raó, no s'utilitza com suplement. És un compost químic que conté magnesi, sofre i oxigen. Sovint es troba en la forma d'epsomita heptahidratada ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$), coneguda com sal d'Epsom.

El sulfat magnèsic s'utilitza comunament per via oral com una solució salina laxant o purgant osmòtic abans de realitzar proves diagnòstiques que requereixen buidar l'intestí. El sulfat de magnesi és la forma química més utilitzada del magnesi per via intravenosa i està considerat per l'OMS com un medicament essencial per la seva eficàcia en relació amb el seu cost.

En el mercat també podem trobar els suplementes de magnesi en forma de gluconat, lactat, clorur, pidolat i altres àcids o sals. Manquen estudis consistents que aclareixin quina és la seva cinètica dins del cos en humans i quin és l'efecte de barrejar el magnesi amb els diferents preparats i molècules que trobem a venda.

5.1.3 Seguretat

La seguretat dels compostos emprats com a suplement de magnesi ve regulada pel *Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los complementos alimenticios*⁽⁶¹⁾, en el qual es determina quina ha de ser la dosi màxima de magnesi i el percentatge sobre la dosi recomanada diària de magnesi.

5.2.3.1 Nivell màxim d'ingesta tolerable

L'Autoritat Europea de Seguretat Alimentària ha establert un nivell màxim d'ingesta tolerable (UL per les sigles en anglès) per l'aportació de magnesi en suplement dietètics⁽⁵⁹⁾.

Grup d'edat (UL)	(mg / dia)
Nens d'1 a 3 anys	No es pot establir
Nens de 4 a 13 anys	250
Adolescents de 14 a 18	250
Adults	350 (incloent embarassades)

Taula 5.1: Nivell màxim tolerable d'ingesta diària de SuplMg. European Food Safety Authority.

5.1.4 Efectes adversos

La complementació oral amb magnesi és ben tolerada tot i que pot causar símptomes gastrointestinals com nàusees, vòmits i diarrea⁽²⁾. Per aquesta raó, l'aportació de magnesi com suplement ha de dividir-se en dosis que s'han d'administrar en diverses preses al llarg del dia.

La sobredosi de magnesi pot causar set, hipotensió, somnolència, debilitat muscular, depressió respiratòria, arítmia cardíaca, coma i mort. La sobredosis és difícil de produir-se per les característiques químiques del Mg; degut a la seu baix pes molecular cal una ingesta molt voluminosa per arribar fins a la sobredosis.

Les persones amb problemes renals són més propenses a patir una sobredosis^(4,5,6). En casos d'intoxicació l'antídot és el clorur de calci o gluconat de calci endovenós⁽⁷⁾.

5.1.5 Contraindicacions

Està contraindicat l'ús de SuplMg en individus amb insuficiència renal (aclarament de la creatina <30 ml per minut)⁽⁶⁰⁾.

5.1.6 Interaccions amb medicaments

El magnesi pot formar complexos insolubles amb les tetraciclines, així com amb les quinolones (ciprofloxací i levofloxacina) reduint l'eficàcia d'aquests agents antimicrobians^(14,15,60).

La deficiència de magnesi pot incrementar el risc de toxicitat de la digoxina. Tanmateix prendre SuplMg a la vegada que la digoxina podria reduir l'absorció de la digoxina^(15,16,65).

Els bifosfonats utilitzats per tractar l'osteoporosi (alendronat i etidronat) s'han d'administrar amb dues hores de diferència de la presa dels suplementes de magnesi, per tal de no reduir l'absorció dels bifosfonats.

En una cirurgia major és recomanable avisar el personal mèdic si s'estan prenent SuplMg . Un excés de magnesi podria augmentar els efectes dels relaxants musculars utilitzats durant l'anestèsia⁽²⁾.

5.2 EL MAGNESI I EL SEU PAPER EN PATOLOGIES D'ÀMBIT PODOLÒGIC.

En patologies que involucren el peu i les extremitats inferiors, l'efecte d'administrar suplementes de magnesi és controvertida. Són molts els estudis per aclarir quina pot ser la seva funció terapèutica per millorar la qualitat de vida del pacient podològic.

El magnesi, com a element terapèutic, té evidència d'efectivitat en el tractament de l'eclàmpsia i preeclàmpsia on és el tractament de primera elecció. També s'utilitza per tractar arítmies (*torsade de pointes*), taquicàrdies, asma severa i com a SuplMg (o per via oral) en el tractament de la migranya d'origen no genètic⁽¹⁷⁾.

5.2.1 El magnesi i l'osteoporosi

L'os està format aproximadament per 1% de magnesi. Com s'ha comentat anteriorment, al voltant del 60% del magnesi del cos s'emmagatzema a l'os⁽¹⁸⁾. Aproximadament un terç es troba a l'os cortical, en la superfície de la hidroxiapatita i en la capa d'hidratació que hi ha al voltant d'aquest mineral cristal·litzat. Aquest magnesi serveix com a dipòsit intercanviable per mantenir les concentracions extracel·lulars fisiològiques del catió; el seu alliberament comporta la resorció de l'os.

5.2.1.1 *Fisiopatologia del dèficit de magnesi en l'os*

Els mecanismes que expliquen els efectes de la deficiència de magnesi han estat demostrats en models experimentals amb animals i coincideixen amb els efectes observats en els éssers humans que pateixen una deficiència d'aquest mineral.

Quan els nivells de Mg són inferiors als nivells normals s'observa que:

- S'afecta directament l'os, mitjançant l'alteració de l'estructura dels cristalls d'apatita. Els cristalls es tornen més grossos i ben organitzats, augmentant la seva fragilitat⁽¹⁹⁾.
- Baixen el nivells de l'hormona paratiroïdal (PTH) i augmenta la resistència al calcitriol, augmentant la resorció òssia⁽²⁰⁾.
- Es promou la inflamació de baix grau augmentant les citocines inflamatòries que estimulen la resorció òssia i l'osteopènia^(20,21).
- Es promou la disfunció dels vasos sanguinis per un augment de la vasoconstricció, que compromet la vascularització de l'os, disminuint la massa òssia⁽⁵⁶⁾.
- Es redueix el creixement dels osteoblasts per un augment de l'alliberament d'òxid nítric, minvant el nombre d'osteoblasts com demostra la disminució dels dos marcadors de la seva funció: la fosfatasa alcalina i l'osteocalcina⁽¹⁰⁾.
- S'augmenta el nombre dels osteoclasts generats a partir de precursors de la medul·la òssia⁽¹⁸⁾.

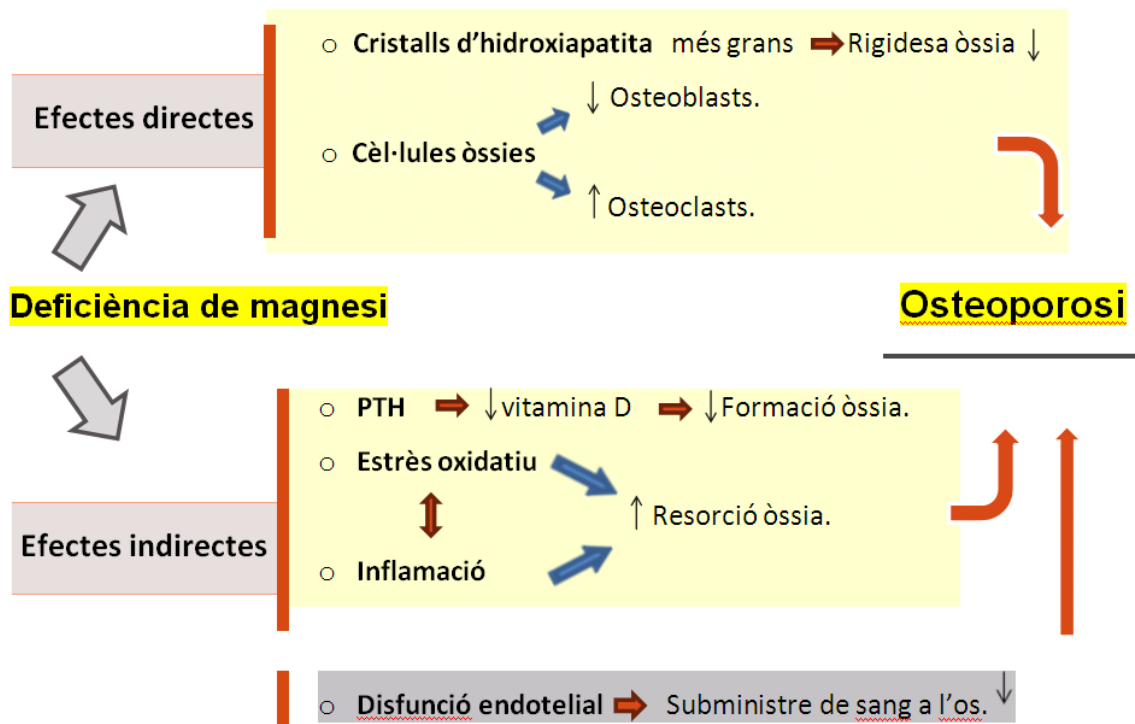


Figura 5.1: Efectes de la deficiència de Mg a l'os. Bernat Cirera.

5.2.2 Magnesi i diabetis mellitus

La diabetis mellitus, tant del tipus 1 i com del tipus 2 , conjuntament amb la síndrome metabòlica, són les malalties cròniques a partir de les quals s'ha estudiat més la importància del Mg. La hipomagnesèmia està present entre el 14 i el 48% dels diabètics^(2,22,62), i pot implicar risc de desenvolupar pitjoria de la funció renal.

5.2.2.1 *Hipomagnesèmia i diabetis; causa i efecte*

Nombrosos estudis han informat d'una relació inversa entre el control de la glucèmia i el nivell sèric de Mg^(23,24). En individus sans, minvant la ingesta de magnesi es redueix la sensibilitat a la insulina. Els pacients amb nivells sèrics de Mg elevats (0.82–1.3mmol/L) tenen una progressió més lenta de la malaltia i un millor control de la glucèmia.

Tots els mecanismes pels que la hipomagnesèmia pot induir o empitjorar la diabetis són desconeguts, encara que la hipomagnesèmia pot:

- induir un transport alterat de la glucosa cel·lular
- reduir la secreció de la insulina pancreàtica
- interferir en la senyalització de la insulina en el seu post-receptor
- alterar la insulina fins a no ser reconeguda pel receptor

La hipomagnesèmia s'ha implicat en diverses complicacions a llarg termini de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2) com ara: hipertensió, augment del grossor de la caròtida, dislipèmia, malaltia de l'arteria coronària, retinopatia diabètica, accident cerebrovascular isquèmic, neuropatia diabètica i ulceracions al peu^(25,26,27).

5.2.2.2 *Etiologia de la hipomagnesèmia en el pacient diabètic*

La hipomagnesèmia en el pacient diabètic pot ser resultat d'una ingesta deficient, malabsorció gastrointestinal i l'augment de l'excreció renal.

Malabsorció gastrointestinal.- La causa de la saturació dels transportadors de Mg a l'intestí (TRPM6) que dona lloc a la malabsorció intestinal, es desconeix. Tanmateix, es coneix que en alguns pacients diabètics hi ha neuropaties autonòmiques que poden produir disfunció esofàgica, diarrea i gastroparèsia⁽²²⁾.

Cal sumar-hi els efectes adversos que provoca la metformina, un fàrmac antidiabètic oral, disminuint l'absorció de nutrients, sobretot de vitamina B-12 i de magnesi.

Augment de l'excreció renal.- Pot ser degut a dues causes: una major quantitat de Mg filtrada o una reabsorció reduïda.

- Major quantitat filtrada.- Originada per diüresis osmòtica (glucosúria), hipoalbuminèmia que augmenta la fracció lliure de Mg, cetoacidosis metabòlica o l'expansió del diàmetre dels canals tubulars renals per un augment del volum de líquid a filtrar.
- Reabsorció disminuïda.- Deguda a causes genètiques, l'administració de diürètics de nansa, la deficiència o resistència a la insulina o per alteracions electrolítiques (fosfat i potassi)

5.2.2.3 *Efectes de la hipomagnesèmia en el pacient diabètic*

A nivell cel·lular:

- Promou la disfunció de les cèl·lules endotelials vasculars, augmentant la vasoconstricció, la hipertensió i la trombogènesi, per un increment de l'agregació plaquetària i de la calcificació vascular^(5,7).
- Indueix la resposta inflamatòria amb una reducció dels enzims contra l'estrès oxidatiu^(10,20).
- Interfereix en el creixement normal de les cèl·lules i la regulació de l'apoptosi per una síntesi i reparació anormal de l'ADN.

A nivell clínic : es manifesta en els següents punts

- *Cardiovascular*. Existeix una relació inversa entre els nivells òptims de magnesi i el risc de desenvolupar una malaltia coronària.

- *Retinopatia*. S'afirma que a major severitat de la retinopatia major depleció del magnesi sèric. En un estudi es demostra que el dèficit de magnesi és un factor de risc en el desenvolupament i la progressió de la retinopatia diabètica⁽²⁴⁾.

- *Ulceracions al peu*. Un dèficit de Mg en sèrum està present en quasi tots els pacients diabètics amb úlceres al peu^(28,29) causades pel desenvolupament de la neuropatia⁽³⁰⁾ i l'activitat plaquetària anormal⁽⁷⁾.

- *Neuropatia diabètica*. La disfunció neuronal està associada amb el dèficit de magnesi per moltes vies:

- pel compromís microvascular i la vasoconstricció augmentada que causen hipòxia al nervi
- per l'activació de la proteïna-cinasa C que disminueix la velocitat de la conducció nerviosa
- per la disminució dels nivells de glutatió en la via de l'aldosa reductasa^(3,4)
- l'augment de radicals lliures inflamatoris
- l'increment dels nivells de sorbitol
- uns nivells inferiors de NADPH que promouen una disminució de l'activitat de la bomba d'ATP-asa requerida per la funció del nervi.

- *Calcificació arterial*. El dèficit de Mg porta inicialment a la formació de nanocristalls de fosfat càlcic per la desmineralització òssia. Amb el temps, els nanocristalls poden adoptar una forma més estable i organitzada com a cristalls d'apatita, que són capturats per endocitosi per les cèl·lules musculars llises dels vasos sanguinis i conjuntament inicien una diferenciació cap a cèl·lules semblants als osteoblasts, amb resultat de calcificació vascular.

A més, el fet de trobar-se en concentracions sanguínies menors, el magnesi deixa de produir un efecte antagònic sobre el calci, augmentant el calci intracel·lular i deixa de regular l'hormona paratiroidal⁽⁷⁾.

El magnesi és un ió essencial per a la salut, juga un paper important en la funció fisiològica del cervell, el cor i la musculatura esquelètica. L'organisme conté al voltant de 25 g de Mg, distribuït entre els ossos, les cèl·lules musculars i altres teixits; menys de l'1% es troba fora de les cèl·lules. L'equilibri del Mg es manté mitjançant una ingesta diària adequada i de la regulació renal de la seva reabsorció.

Les investigacions sobre les funcions del Mg en l'organisme són relativament recents i exigües comparades amb les d'altres minerals del nostre cos. En la pràctica clínica el Mg ha estat oblidat, fonamentalment a causa de la dificultat per quantificar el nivell d'aquest catió en el nostre organisme i perquè les complicacions agudes per la seva mancança, tot i ser les més freqüents, passen desapercebudes atès que s'acompanyen de desordres greus en altres ions, com són la hipocalcèmia i hipopotassèmia.

La FNB recomana una ingesta diària de Mg de 320 mg en dones i 420 mg en homes. Als països desenvolupats la ingesta del micronutrient s'ha reduït considerablement pel consum d'aliments processats i per l'agricultura intensiva que esgota els minerals essencials. En els últims 60 anys el contingut de Mg de les fruites i verdures ha minorat entre un 20 i un 30%. Als EEUU la deficiència en la ingesta de Mg afecta a un 60% de la població, en el nostre país, en canvi, la deficiència en la ingesta s'estima que afecta a un 30% de la població. La dieta mediterrània i el consum menys elevat de begudes carbòniques amb acidulants⁽⁴⁷⁾, poden estar darrere d'aquesta diferència.

En certes condicions la depleció del magnesi corporal s'accentua: en la vellesa l'absorció de l'ió disminueix, la seva excreció augmenta, minva l'expressió dels gens dels que deriven els transportadors del Mg intracel·lular i la capacitat dels teixits per emmagatzemar el mineral de forma intercanviable per mantenir el nivell fisiològic del Mg extracel·lular. Si al factor edat hi sumen l'administració crònica de medicaments que tenen la capacitat de reduir l'absorció del magnesi (IBPs) i medicaments que augmenten la seva excreció (diürètics de nansa i

tiazídics) ens trobem amb un ampli grup poblacional que presenta hipomagnesèmia de baix grau infradiagnosticada.

Els termes hipomagnesèmia i deficiència dietètica de magnesi o simplement dèficit de magnesi corporal s'utilitzen comunament i indistinta sense ser coincident el seu significat. No obstant això, comparteixen manifestacions clíniques quan es desenvolupen de forma lleu i/o crònica. El dèficit de magnesi corporal crònic s'ha associat amb infinitat de patologies cròniques com obesitat, síndrome metabòlica, asma, malalties cardiovasculars, malaltia de Parkinson, migranya, fatiga crònica, síndrome post-menstrual i amb patologies que tenen una relació directa amb algunes de les condicions patològiques que afecten al pacient podològic com diabetis, hipertensió, calcificació vascular, osteoporosi, artritis reumàtica⁽⁴⁸⁾, espondilartritis anquilosant⁽⁴⁹⁾, rampes musculars, atàxia, corea de Huntington i *fragilitas unguium*.

El primer estudi del SuplMg com a element terapèutic es remunta a l'any 1697. El Dr. Nehemiah Grew va identificar el sulfat de magnesi com el principal ingredient de les sals d'Epson. El 1934 Arthur Hirschfelder i Victor Haury publiquen el primer treball que documenta la deficiència de magnesi corporal en humans⁽²⁾. Des d'aleshores el SuplMg s'estudia per al tractament de gran varietat de malalties amb resultats controvertits i discutibles; el paper del magnesi en la fisiopatologia i desenvolupament de les diferents malalties està àmpliament demostrat i documentat però l'efecte terapèutic de l'administració de SuplMg passa de ser la panacea a ser inconsistent per cadascuna de les malalties en les quals s'estudia. El SuplMg limita el seu efecte a les seves propietats com alcalinitzant del pH a l'aparell gastrointestinal i com a laxant.

La manca d'efecte terapèutic dels SuplMg per les patologies en estudi, podria ser degut a diferents causes: l'administració de SuplMg no altera la biodistribució del magnesi en els teixits diana del tractament^(50,51), no està clara quina és la fracció activa del Mg en els diferents teixits i en cada una de les patologies caldria un lligant molecular diferent. Una altra causa és la dificultat per quantificar l'estatus del Mg corporal dels participants a l'iniciar els estudis, atès que el serodiagnòstic del Mg només és útil en situacions de manca severa. També caldria buscar noves formes d'administració pel Mg mentre no

s'aclareixi quina és la causa de la saturació dels transportadors que regulen l'homeòstasi del magnesi a l'intestí i els ronyons. I, finalment, quina és la causa de la resistència del Mg corporal en situacions de dèficit per desenvolupar les seves funcions intracel·lulars.

- **Sobre l'osteoporosi: consideracions terapèutiques**

En l'osteoporosi, a més del que s'ha dit anteriorment, cal afegir l'estreta interacció del *dúo dinámico* (Ca i Mg) amb la PTH, CACL1, la vitamina D i el fòsfor com elements desestabilitzats de la densitat mineral òssia (DMO).

Diversos estudis poblacionals han trobat associacions positives entre la ingesta de Mg i altres nutrients amb la DMO en dones i homes⁽³¹⁾. També en adolescents existeixen estudis que vinculen la ingesta adequada de Mg amb una densitat òssia augmentada al calcani en convertir-se en adults⁽³²⁾ i una acumulació positiva de massa òssia en el maluc després d'administrar un suplement d'òxid de magnesi durant 12 mesos en nenes prepuberals⁽³³⁾.

Altres investigacions han trobat que les dones amb osteoporosi tenen nivells de Mg sèric més baixos que les dones amb osteopènia. Aquestes i altres troballes indiquen que la deficiència de magnesi és un factor de risc per l'osteoporosi^(34,35).

Encara que en nombre limitat, els estudis suggereixen que la ingesta de SuplMg podria augmentar la densitat mineral òssia en la postmenopausa. Per exemple, un estudi a curt termini va trobar que subministrant 290 mg/dia de Mg (com citrat de magnesi) durant 30 dies, en 20 dones postmenopàusiques amb osteoporosi, va atenuar el recanvi i la resorció òssia, el que suggereix que la pèrdua de massa òssia va disminuir⁽³⁶⁾.

En contraposició, trobem un estudi de la Universitat de Columbia el qual demostra que les dones postmenopàusiques amb un quintil més elevat d'ingesta de magnesi tenen una major incidència en la fractura del canell⁽³⁷⁾. Això s'explica perquè el Mg actua com antagonista del Ca i una proporció elevada de Mg promou una homeòstasi òssia deficient.

Un aspecte a tenir en compte és la capacitat del SuplMg de regular el pH intestinal, tamponant l'acidesa de la dieta⁽³¹⁾. La dieta occidental desenvolupa una acidosis de baix grau que promou la pèrdua de calci dels ossos, a l'inhibir la funció dels osteoblasts i estimular l'activitat dels osteoclasts⁽¹⁰⁾.

Els nivells recomanats de magnesi en la dieta milloren la salut dels ossos, però calen més investigacions per esbrinar l'efecte positiu de la ingesta d'un suplement de magnesi en la prevenció i tractament de l'osteoporosi.

- **Sobre la diabetis: consideracions terapèutiques**
- *De la ingesta*

La majoria de les investigacions sobre la ingesta de Mg i el risc de desenvolupar DM2 han estat estudis de cohort prospectius. Un estudi de 8 treballs prospectius de cohort que, al llarg de 4 i 18 anys va seguir a 271.869 homes i dones, va trobar una associació inversa significativa entre la ingesta de Mg dels aliments i el risc de desenvolupar DM2. La reducció del risc relatiu va ser del 23% entre el grup amb major consum i el de menor consum de Mg⁽³⁸⁾.

Un altre estudi sobre l'associació entre la ingesta de Mg i el risc de desenvolupar DM2, va incloure 13 estudis amb un total de 536.318 participants i 24.516 casos de diabetis, el temps mitjà de seguiment de l'efecte del Mg en els pacients va ser de 4 a 20 anys. Els investigadors van trobar una associació inversa entre la ingesta de Mg i el risc de patir DM2, significativa en els pacients amb sobrepès i un índex de massa corporal (IMC) de 25 o superior, però no en els individus amb pes normal amb un IMC de menys de 25⁽³⁹⁾.

Malgrat ser dos estudis de referència per molts investigadors, no diuen res que no es sabés amb anterioritat. En la DM2 l'alimentació és fonamental, una dieta amb una ingesta important de Mg és una dieta sana i equilibrada, rica en fibra dietètica, fruites i verdures, que per si sola pot disminuir el risc de desenvolupar DM2⁽⁴⁰⁾. En DM2, una dieta rica i variada és fonamental, però en la seva globalitat no podem caure en la simplificació de pensar que un sol element pot

desestabilitzar el nostre metabolisme. Els models experimentals no poden extrapolar-se als humans, no hi ha aliments que aportin exclusivament Mg.

- *Del suplement de magnesi*

Només uns quants assajos clínics a curt termini, han examinat els efectes potencials del SuplMg en el control de la diabetis tipus 2 i els resultats són inconsistents i contradictoris^(41,42). Per exemple, en un assaig amb 128 pacients amb diabetis mal controlada van rebre un placebo o un SuplMg que contenia 500 o 1.000 mg/dia d'òxid de Mg (proporcionant 300 o 600 mg de Mg). Després de 30 dies d'administrar el SuplMg, els participants no van millorar el control de la glucèmia⁽⁴³⁾. En un altre assaig, els participants amb DM2 i hipomagnesèmia que van rebre un suplement líquid de clorur de magnesi (que proporciona 300 mg / dia de Mg) durant 16 setmanes, van mostrar reduccions significatives dels nivells en sang de la glucosa en dejú i d'hemoglobina glicosilada, en comparació amb els participants que van rebre un placebo i, a més, els seus nivells de magnesi sèric es van normalitzar⁽⁴⁴⁾. En canvi, un suplement d'aspartat de Mg (que proporciona 369 mg/dia de Mg), durant 3 mesos no va tenir cap efecte sobre el control de la glucèmia en 50 pacients amb DM2 que prenién insulina⁽⁴⁵⁾.

Els resultats controvertits en els individus diabètics que van rebre SuplMg, podrien estar relacionats amb diversos factors com ara la quantitat de Mg en l'organisme dels participants, la ingesta de Mg adicional en la dieta habitual, la biodisponibilitat de la forma farmacèutica o el producte utilitzat i la durada de l'administració del SuplMg. Però hi ha un factor que altera la majoria dels estudis de llarga durada en països desenvolupats, el fet de prendre un SuplMg implica una major cura dels pacients amb DM2 per la seva salut. A més, aquest fet sol anar associat a un nivell econòmic i sociocultural alt de la població en estudi, amb un millor accés als recursos sanitaris.

L'*American Diabetes Association* afirma que no hi ha proves suficients per recolzar l'ús rutinari de suplement de magnesi per millorar el control de la glucèmia en persones amb diabetis⁽⁴⁶⁾. L'aportació de Mg suplementari sembla

no millorar la simptomatologia de la malaltia. Potser en un futur pròxim veurem com s'administra de forma rutinària SuplMg per via parenteral com ja està succeint amb altres micronutrients com ara la vitamina B12.

- **Sobre les rampes musculars nocturnes**

Un cas diferent serien les rampes musculars nocturnes, la seva etiologia pot ser per la fatiga dels músculs, per la postura, i per trastorns en la conducció nerviosa lligats a un desequilibri dels electròlits, però generalment la seva causa és idiopàtica. Un cop fet el diagnòstic diferencial que exclogui condicions concomitants severes com la claudicació intermitent, la miositis i la neuropatia diabètica podem prescriure el SuplMg per al seu tractament mitjançant un diagnòstic *ex juvantibus*, és a dir, sabent que el magnesi alleuja la mateixa simptomatologia en la preclàmpsia i sabent que el SuplMg és un tractament segur i econòmic, desestimant altres medicaments més agressius d'eficàcia controvertida per aquesta patologia⁽⁵²⁾.

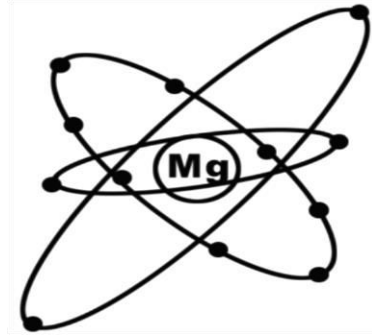
- **Sobre les malalties de les ungles**

Els estudis consultats sobre les malalties de les ungles i el dèficit de Mg corporal aporten poca informació. L'ungla s'ha desestimat com a marcador de la quantitat de Mg corporal com passa amb l'arsènic⁽⁵³⁾ i altres minerals.

En casos de desnutrició les ungles deixen de créixer i presenten irregularitats diverses en la seva morfologia, les deficiències minerals són més freqüents en nens atès les necessitats secundàries del creixement⁽⁶⁶⁾.

Les investigacions més recents per al tractament dels trastorns de les ungles, es centren en el paper de la biotina i altres micronutrients (retinoides, vitamines E, C i B12, zinc, seleni i ferro). Com a podòlegs hem de saber que els suplementos nutricionals poden presentar efectes secundaris perjudicials per la salut si no s'administren amb criteri⁽⁵⁵⁾.

- La deficiència dietètica del magnesi afecta un 30% de la població del nostre país. El pacient podològic d'edat avançada presenta trastorns en el metabolisme del magnesi amb resultat de dèficit de magnesi corporal i hipomagnesèmia per l'abús de medicació crònica, com són els diürètics de nansa, tiazídics i els inhibidors de la bomba de protons.
- El dèficit de magnesi corporal és un factor de risc en malalties que afecten al pacient podològic com l'osteoporosi, la diabetis i les rampes musculars nocturnes.
- El resultat dels estudis sobre l'efecte de l'administració de suplement de magnesi en patologies que afecten al pacient podològic són inconsistents i contradictoris per la dificultat de quantificar el nivell de magnesi corporal en els participants i per les diferents presentacions del suplement de magnesi utilitzades.
- Els nivells recomanats de magnesi en la dieta milloren la salut dels ossos, tanmateix són necessàries més investigacions per esbrinar l'efecte positiu de la ingesta de magnesi suplementari en la prevenció i tractament de l'osteoporosi.
- La hipomagnesèmia està present en un percentatge que abasta entre el 14 i el 48% dels pacients diabètics, però no hi ha proves suficients per recolzar l'ús rutinari de suplement de magnesi per tal de millorar el control de la glucèmia en persones amb diabetis.
- El suplement de magnesi pot ser útil per millorar la simptomatologia de les rampes musculars causades per un desequilibri electrolític mitjançant la realització d'un diagnòstic *exjuvantibus*.



8 BIBLIOGRAFIA

Articles de revistes científiques

1. Volpe SL. **Magnesium in disease prevention and overall health.** *Adv Nutr.* 2013 maig 1;4(3):378S-383S. PubMed PMID: 23674807.
2. De Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. **Magnesium in man: implications for health and disease.** *Physiol Rev.* 2015 gen.;95(1):1- 46. PubMed PMID: 25540137.
3. Planells E, Aranda P, Perán F, Llopis J. **Magnesio."Scientific communication: art or technique?"** *Ars Pharm.* 2000 41:1; 91-0.
4. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. **Magnesium. An Update of physiological, clinical and analytical aspects.** *Clin Chim Acta.* 2000 abr. ;294(1-2):1-26. PubMed PMID: 10727669.
5. Kupetsky-Rincon E.A,Uitto J. **Magnesium: novel applications in cardiovascular disease – a review of the literature.** *Ann Nutr Metab* 2012;61:102–110. PubMed PMID: 22907037.
6. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. **Hypomagnesemia: a clinical perspective.** *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014 juny 9;7:219-30. PubMed PMID: 24966690
7. de Francisco ALM, Rodriguez M. **Magnesio y enfermedad renal crónica.** *Nefrología* 2013; 33(3):389-99. PubMed PMID: 23640095.
8. Toh JW, Ong E, Wilsol R. **Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitions.** *Gastroenterol Rep.* 2014 [Epub abans d'imprimir; 19 ag. 2014 pii:gou054]. PubMed PMID: 25138239.
9. Spencer H, Norris C, Williams D. **Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man.** *J Am Coll Nutr.*1994nov.;13(5):479-84. PubMed PMID: 7836627.

10. Chacko SA, Sul J, LeBlanc J, You Y, Liu S, Butch A, Liu X . **Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals.** *Am J Clin Nutr.* 2011;93(2):463-73. PubMed PMID: 21159786.
11. Worthington V. **Nutritional quality of organic versus conventional fruits, vegetables, and grains.** *J Altern Complement Med.* 2001 abr. 7: (2):161–73. PubMed PMID: 11327522.
12. Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY. **Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide.** *J Am Coll Nutr.* 1990; 9 (1): 48-55. PubMed PMID: 2407766.
13. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. **Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study.** *Magnes Res.* 2003; 16(3): 183-91. ISSN: 0953-1424.
14. Sultana N, Arayne MS, Sharif S. **Levofloxacin interactions with essential and trace elements.** *Pak J Pharm Sci.* 2004; 17(2):67-76. PubMed PMDI: 16414598.
15. Li RC, Lo KN, Lam JS, Lau PY. **Effects of order of magnesium exposure on the postantibiotic effect and bactericidal activity of ciprofloxacin.** *J Chemother.* 1999; 11(4):243-7. PubMed PMID: 10465124.
16. Crippa G, Sverzellati E, Giorgi-Pierfranceschi M, Carrara GC **Magnesium and cardiovascular drugs: interactions and therapeutic role.** *Ann Ital Med Int.* 1999;14(1):40-5. PubMed PMID: 10528423.
17. Schürks M, Diener HC, Goadsby P. **Update on the prophylaxis of migraine.** *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10:20–9. PubMed PMID: 18325296
18. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. **Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency.** *J Am Coll Nutr.* 2009; 28:131–141. PubMed PMID: 19828898.
19. Alfrey AC, Miller NL. **Bone magnesium pools in uremia.** *J. Clin. Investig.* 1973;52:3019–27. PubMed PMID: 4584344.
20. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux , Nowacki W, Rayssiguier Y. **Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications.** *Arch Biochem Biophys.* 2007;458:48-56. PubMed PMID: 4584344
21. Baker-LePain JC, Nakamura NC, Lane N.E. **Effects of inflammation on bone: an update.** *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:389–395. PubMed PMID: 21532485
22. Pham PC, Pham PM, Pham SV, Miller JM, Pham PT.**Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes.** *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 març; 2(2):366-73. Epub: gen. 2007. PubMed PMID: 17699436

23. Pham PC, *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(6):429-36 PubMed PMID: 15960144.
24. Rodriguez-Moran M, Simental Mendia, LE, Zambrano, Galvan G, Guerrero-Romero F. **The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review.** *Magnes Res* 2011;24:156-62. PubMed PMID: 22198525.
25. White JR, Campbell RK. **Magnesium and diabetes: a review.** *Ann Pharmacother.* 1993 Jun;27(6):775-80. PubMed PMID: 8329802
26. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. **Diabetes mellitus and electrolyte disorders.** *World J of Clin Cases : WJCC.* 2014;2(10):488-496. PubMed PMID: 25325058
27. Whang R, Hampton EM, Whang DD. **Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency.** *Ann Pharmacother.* 1994 feb.;28(2):220-6. PubMed PMID: 8173141.
28. Ozgür Keşkek S, Kırım S, Karaca A, Saler T. **Low serum magnesium levels and diabetic foot ulcers.** *Pak J Med Sci.* 2013 nov.;29(6):1329-33. PubMed PMID: 24550947.
29. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. **Low serum magnesium levels and foot ulcers in subjects with type 2 diabetes.** *Arch Med Res.* 2001;32(4):300-3. PubMed PMID:11440788.
30. Xu J, Xu W, Yao H, Sun W, Zhou Q, Cai L. **Associations of serum and urinary magnesium with the pre-diabetes, diabetes and diabetic complications in the Chinese Northeast population.** *PLoS One.* 2013;8(2):e56750. PubMed PMID: 23418599.
31. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. **Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women.** *Am J Clin Nutr.* 1999;69(4):727-36. PubMed PMID: 10197575
32. Wang MC, *et al.* **Influence of pre-adolescent diet on quantitative ultrasound measurements of the calcaneus in young adult women.** *Osteoporos Int.* 1999;9:532–535. PubMed PMID: 10624461
33. Carpenter TO, *et al.* **A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls.** *J Clin. Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4866–72. PubMed PMID: 17018656
34. Brodowski J. **Levels of ionized magnesium in women with various stages of postmenopausal osteoporosis progression evaluated on the basis of densitometric examinations.** *Przegl Lek.* 2000; 57: 714–16. Polonès. PubMed PMID: 11398593

35. Gur A, *et al.* **The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and a new effect of calcitonin.** *J Bone Miner Metab* 2002;20(1): 39-3. PubMed PMID: 11810415
36. Aydin H, *et al.* **Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women.** *Biol Trace Elem Res* 2010 febr.;133:136-43. Epub: 2 juny 2009. PubMed PMID: 19488681
37. Nieves JW. **Skeletal effects of nutrients and nutraceuticals, beyond calcium and vitamin D.** *Osteoporos.Int.* 2013 març ;24:771–786. Epub: 12 nov. 2012. PubMed PMID: 23152094
38. Schulze MB, Schulz M, Heidemann C, Schienkiewitz A, Hoffmann K, Boeing H. **Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis.** *Arch Intern Med.* 2007;167(9):956-65. PubMed PMID: 17502538.
39. Dong J-Y, Xun P, He K, Qin L-Q. **Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies.** *Diabetes Care.* 2011;34:2116-22. PubMed PMID: 21868780.
40. Larsson SC, Wolk A. **Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis.** *J Intern Med.* 2007;262:208-4. PubMed PMID:17645588.
41. Rodriguez-Moran M, Simental Mendia, LE, Zambrano, Galvan G, Guerrero-Romero F. **The role of magnesium in type 2 diabetes: a brief based-clinical review.** *Magnes Res* 2011;24:156-62. PubMed PMID: 22198525.
42. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. **Oral magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal weight individuals: a randomized double-blinding placebo-controlled trial.** *Arch Med Res.* 2014 jul.;45(5):388-93. PubMed PMID: 24830937.
43. Lima MDL, *et al.* **The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes.** *Diabetes Care* 1998;21:682-6 PubMed PMID: 9589224.
44. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. **Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial.** *Diabetes Care* 2003;26:1147-52. PubMed PMID: 12663588.
45. de Valk HW, Verkaaik R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A. **Oral magnesium supplementation in insulin-requiring Type 2 diabetic patients.** *Diabet Med* 1998;15:503-7. PubMed PMID: 9632126.
46. Evert AB, *et al.* **Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes.** *Diabetes care.* 2013;36(11): 3821-42. PubMed PMID: 24107659.

47. Weiss GH, Sluss PM, Linke CA. **Changes in urinary magnesium, citrate, and oxalate levels due to cola consumption.** *Urology*. 1992 Apr;39(4):331-3. PubMed PMID: 1557843.
48. Chavan VU, Ramavataram D, Patel PA, Rupani MP. **Evaluation of serum magnesium, lipid profile and various biochemical parameters as risk factors of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis.** *J Clin Diagn Res*. 2015;9(4):BC01-5. PubMed PMID: 26023546
49. Kim YG, *et al.* **Role of protein phosphatase magnesium-dependent 1A and anti-protein phosphatase magnesium-dependent 1A autoantibodies in ankylosing spondylitis.** *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66 (10): 2793-803. PMC: 4198528.
50. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. **Intestinal absorption of magnesium from food and supplements.** *J Clin Invest*. 1991;88(2): 396-402. PubMed PMC: 295344
51. Wary C, *et al.* **Effect of chronic magnesium supplementation on magnesium distribution in healthy volunteers evaluated by 31-P-NMRS and ion selective electrodes.** *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48(5):651-662. PubMed PMC: 2014351.
52. Allen RE, Kirby KA. **Nocturnal leg cramps.** *Am Fam Physician*. 2012 15;86(4):350-5. PubMed PMID: 22963024
53. Arnaud MJ. **Update on the assessment of magnesium status.** *Br J Nutr*. 2008 Jun;99 Suppl 3:S24-36. PubMed PMID: 18598586.
54. Cashman MW, Sloan SB. **Nutrition and nail disease.** *Clin Dermatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):420-5. PubMed PMID: 20620759.
55. Driscoll MS, Kwon EK, Skupsky H, Kwon SY, Grant-Kels JM. **Nutrition and the deleterious side effects of nutritional supplements.** *Clin Dermatol*. 2010 Jul-Aug;28(4):371-9. PubMed PMID: 20620752.

Llibres i monogràfiques

56. Soria M, Izquierdo S, Guerra M, Escanero FJ. **Magnesio, el electrolito olvidado.** Zaragoza: *Prensas de la Universidad de Zaragoza*. 2013. ISBN: 9788416028221
57. Fischbach FT, Dunning MB. **Manual of Laboratory and Diagnostic Tests.** 8ena ed. Philadelphia: *Lippincott Williams and Wilkins*; 2009. pàg. 1196-18. ISBN: 978-1451190892
58. Cotruvo J, Bartram J. **Calcium and Magnesium in Drinking Water: Public health significance.** Geneva. *OMS*; 2013. ISBN: 97892415633530.
59. European Food Safety Authority. **Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals.** *Scientific Committee on Food*. 2006;107-6 ISBN: 92-9199-014-0.

60. Shills ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, editors. **Modern nutrition in health and disease**. 10a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2006. p. 223
ISBN: 9780781741330.

Altres tipus de publicacions: documents legals

- 61 **Real Decreto 1487/2009, de 26 de septiembre, relativo a los Complementos Alimenticios**. *BOE.*; 1: 85370-8. (9 oct. 2009).

Material electrònic

62. National Institute of Health. **Magnesium. Fact sheet for health professionals**. [Internet]. Washington: *US Department of Health Service*. [revisat 4 nov. 2013; consulta 5 maig 2015]
Disponibile a: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium>
63. Higdon J. **Magnesium** [Internet]. Oregon. Linus Pauling Institute; 2001. [Revisat 2014; consulta 1 maig 2015]. Disponible a: <http://lpi.oregonstate.edu/es/mic/minerales/magnesio#ref3>
64. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). **Evaluación nutricional de la dieta española I. Encuesta Nacional de Ingesta Dietética 2009-2010 (ENIDE)**. [Internet]. 2012 ag. [consulta 29 maig 2015]. Disponible a: <http://www.aecosan.mssi.gob.es/>
65. University of Maryland Medical Center. [Internet] **Magnesium**. Maryland: *Umm.edu*. [revisat 17 juny 2011; consulta: 2 març 2015]. Disponible a:
<http://umm.edu/health/medical/altmed/supplement/magnesium>
66. Hoffman K. **When vitamin and nutritional deficiencies cause skin and nail changes**. *Podiatry Today*. [Internet]. gen 2015; 28(1). [consulta: 2 març 2015]. Disponible a;
<http://www.podiatrytoday.com/when-vitamin-and-nutritional-deficiencies-cause-skin-and-nail-changes>.

