

Alterações do metabolismo da glicose na deficiência de magnésio¹

Metabolic changes of glucose in the magnesium deficiency

Marise Auxiliadora de Barros REIS²

Lício Augusto VELLOSO³

Felix Guillermo Reyes REYES⁴

RESUMO

O magnésio é um cátion essencial o qual age como co-fator para adenosina trifosfatases em inúmeras reações enzimáticas. Vários estudos mostram seu envolvimento na ação e secreção de insulina e os efeitos deste hormônio sobre o metabolismo e transporte do magnésio. Entretanto, os resultados são conflitantes. Sugerem que a deficiência de magnésio está implicada direta ou indiretamente com a resistência à insulina no *diabetes mellitus*, enquanto outros descrevem uma relação inversa ou, ainda, um aumento da captação de glicose decorrente da falta de magnésio. A interação deste cátion com outros íons, os mecanismos hormonais e neuro-hormonais compensadores e possivelmente a duração da deficiência são alguns dos fatores descritos como responsáveis pelas variações na regulação glicêmica observadas durante a deficiência de magnésio.

Termos de indexação: magnésio, deficiência de magnésio, insulina, glicose, secreção, metabolismo.

ABSTRACT

Magnesium is an essential cation involved in many enzymatic reactions as a cofactor for adenosine triphosphatases. Several studies have documented its role in the insulin action and secretion and the effects of this hormone on magnesium metabolism and transport. These results, however, are unclear. Magnesium

¹ Trabalho elaborado a partir da tese de doutorado de M.A.B. REIS, "Efeito da deficiência e suplementação com magnésio sobre a tolerância à glicose, sensibilidade à insulina e nas etapas iniciais da sinalização de insulina em ratos", Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, 2000.

² Departamento de Fisiologia e Biofísica, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas.

³ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

⁴ Departamento de Ciência de Alimentos, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas. Caixa Postal 6121, 13081-970, Campinas, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: F.G.R. REYES. E-mail: reyesfgr@fea.unicamp.br

deficiency could be one of the causes of insulin resistance in diabetes mellitus or, inversely, could be one of the consequences of it. Moreover, an increased glucose disposal is suggested. The interaction between magnesium and other ions, the hormonal and neurohormonal compensating mechanisms and probably the duration of the deficiency are some factors responsible for the changings in glucose homeostasis during the magnesium deficiency.

Index terms: magnesium, magnesium deficiency, insulin, glucose, secretion, metabolism.

INTRODUÇÃO

O magnésio (Mg) é o segundo cátion intracelular mais abundante. Ele é co-fator de aproximadamente 300 reações enzimáticas, principalmente das que utilizam ligação fosfato de alta energia. Dessa forma, o Mg participa de inúmeros processos metabólicos, inclusive daqueles ligados ao metabolismo de carboidratos envolvidos na regulação da secreção e ação da insulina (Elin, 1994).

Baseados em dados epidemiológicos, os quais relacionavam o descontrole glicêmico de pacientes com DM tipo 2, (anteriormente denominado diabetes *mellitus* não-insulino dependente) com uma concentração reduzida de Mg eritrocitário, assim como em estudos *in vitro*, alguns autores atribuíram ao Mg uma função crítica no metabolismo da glicose, sugerindo ser sua deficiência um estado associado ao desenvolvimento da resistência à insulina (Legrand *et al.*, 1987). No entanto, o entendimento dessa relação causa-efeito fica ainda mais complexo quando se observam evidências sobre a resistência à insulina como agente da falta de Mg no DM tipo 2 (Paolisso *et al.*, 1988) e também quando se verificam fenômenos ligados ao diabetes que poderiam levar à carência do cátion (Durlach, 1988). Somado a isso, vários estudos com modelos animais de deficiência de Mg relatam uma maior captação de glicose, contrariando a sugestão sobre a importante função do Mg na ação da insulina (Lowney *et al.*, 1995).

Assim, apesar de ainda não se dispor de dados conclusivos relacionados às alterações no metabolismo de Mg que ocasionariam mudanças na tolerância à glicose, vários mecanismos são

propostos na tentativa de explicar as modificações ocorridas na homeostase da glicose durante a deficiência de Mg.

Magnésio na síntese e secreção de insulina

O envolvimento do magnésio na síntese e secreção de insulina pelas células β pancreáticas tem sido discutido amplamente. A redução da área sob a curva de insulina, observada em ratos deficientes em Mg submetidos a testes de tolerância à glicose, sugerem uma menor secreção de insulina e/ou maior *clearance* hepático, ou, ainda, uma menor reserva pancreática do hormônio (Legrand *et al.*, 1987; Lowney *et al.*, 1995; Reis *et al.*, 2001). No entanto, a menor resposta das células β pancreáticas poderia ser secundária à diminuição do seu conteúdo de potássio, reconhecidamente presente em outros tecidos de ratos submetidos à deficiência de magnésio (Legrand *et al.*, 1987). Outros efeitos indiretos são relacionados com o aumento da captação de glicose não-insulino e insulino dependentes na deficiência de Mg, reduzindo a necessidade de insulina através de um mecanismo de *feedback* (McNeill *et al.*, 1982). Segundo Curry *et al.* (1977), a razão Ca/Mg, mais que a concentração absoluta de cada íon, mostrou ser um fator regulador primário no processo de secreção de insulina, pois alterações relativamente pequenas resultam em grandes mudanças na secreção total do hormônio.

Nos trabalhos *in vitro* nos quais o Mg foi omitido do meio de incubação, os resultados também mostraram-se divergentes, ocorrendo redução substancial da secreção de insulina (Curry

et al., 1977; Reis *et al.*, 2001) e secreção inalterada, porém com diminuição da síntese desse hormônio (Lin & Haist, 1973). Tal ligação entre captação de Mg e biossíntese de insulina foi demonstrada por Henquin *et al.* (1986), quando a captação de Mg foi aumentada por agentes estimulantes da biossíntese e diminuída por aqueles que não a estimulavam.

Conforme demonstram estudos em pâncreas perfundido de rato, variações na concentração de magnésio extracelular modularam a secreção de insulina induzida pela glicose, e altos níveis de Mg levaram à redução da resposta insulínica (Curry *et al.*, 1977).

Porém, de acordo com a hipótese sobre o controle hormonal da homeostase de Mg, proposto por Durlach & Durlach (1984), durante a deficiência deste cátion ocorreria um aumento da secreção de insulina e adrenalina na tentativa de manter a concentração de Mg celular e, secundariamente, manter o nível de AMPc (adenosina 3', 5'-monofosfato cíclica). Esta indução reativa da secreção de insulina poderia resultar do desaparecimento do efeito inibitório do Mg sobre esta secreção, eventualmente associado à forte estimulação das células β pancreáticas em virtude de um aumento do cálcio (Ca) intracelular. Segundo Ishizuka *et al.* (1994), a concentração intracelular de Mg é dependente do Mg extracelular, com seu influxo ocorrendo através de canais de Ca voltagem-dependente. Como o Mg extracelular pode competitivamente inibir esses canais e a corrente de Ca, provocando redução da secreção de insulina, então quando não houver Mg no espaço extracelular esta inibição não ocorrerá, resultando em maior secreção do hormônio.

Magnésio na ação da insulina

Kahil *et al.* (1968) atribuíram à deficiência de Mg o efeito semelhante ao da insulina. O índice de desaparecimento da glicose (K_{in}), durante teste intravenoso de tolerância à insulina (ivITT) em ratos, foi aumentado significativamente pela

deficiência de Mg (Legrand *et al.*, 1987; Reis *et al.*, 2000). Em adição, vários estudos relataram que a carência deste cátion reduz os níveis de insulina basal e a área sob a curva de insulina (ΔI), enquanto mantém os níveis glicêmicos basais e diminui a área sob a curva de glicose (ΔG) (McNeill *et al.*, 1982; Gueux & Rayssiguier, 1983; Legrand *et al.*, 1987; Lowney *et al.*, 1995; Reis *et al.*, 2001), sugerindo aumento de sensibilidade à insulina.

Embora não haja dados conclusivos sobre as alterações na sensibilidade periférica à insulina na deficiência de Mg, a elevação da sensibilidade hepática ao hormônio foi proposto por Lowney *et al.* (1995), e pode estar relacionado com a elevação nos níveis protéicos e grau de fosforilação do receptor de insulina (IR), do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1), e com o aumento da associação IRS-1/PI 3-quinase (fosfatidilinositol 3-quinase) nesse tecido (Reis *et al.*, 2000).

Nas pesquisas conduzidas por Kahil *et al.* (1968), ratos deficientes em Mg e normais foram tornados diabéticos através de injeções de anticorpo antiinsulina. Ambos os grupos tiveram elevações significativas da glicemia; porém, a concentração de glicose sangüínea nos ratos diabéticos e deficientes em Mg foi menor que do que nos diabéticos controles. A captação de 2-DG (2-deoxiglicose) pelo diafragma isolado de ratos deficientes em Mg e agudamente diabéticos foi muito próxima àquela dos animais não diabéticos deficientes em Mg, enquanto a captação de glicose nos ratos diabéticos não deficientes em Mg foi menor que nos controles não diabéticos e não deficientes em Mg, sugerindo que a deficiência de Mg minimiza os efeitos do diabetes.

Outros dados da literatura ratificam a hipótese sobre a maior captação de glicose não-insulino dependente na deficiência de Mg ao descreverem os seguintes processos: a captação de glicose estimulada pela insulina mantém-se inalterada, enquanto a captação basal está aumentada (Lowney *et al.*, 1995); os níveis

glicêmicos baixos são mantidos, apesar de insulinemia reduzida e menores quantidade e grau de translocação do transportador de glicose dependente de insulina (GLUT-4) (Kimura *et al.*, 1996); no músculo gastrocnêmico, as proteínas envolvidas na sinalização da insulina não apresentam alterações no nível protéico, grau de fosforilação e associação com a enzima PI 3-quinase (Reis *et al.*, 2000).

Os tecidos e os mecanismos que contribuem para o proposto aumento na captação de glicose não dependente de insulina na deficiência de Mg são desconhecidos. Supõe-se haver um aumento da atividade e/ou do número de transportadores de glicose não dependentes de insulina (GLUT-1 e GLUT-3). Dados da literatura ainda sugerem, indiretamente, que na deficiência de Mg a captação de glicose nos tecidos periféricos envolve mecanismos diferentes daqueles com necessidade de ativação e translocação de transportadores de glicose (GLUT-4) (Kandeel *et al.*, 1996).

O aumento na captação de glicose mediada pela insulina em concentrações basais foi também proposto (Lowney *et al.*, 1995); porém, estudos com fígado e músculo gastrocnêmico de ratos deficientes em Mg expostos a níveis basais de insulina mostraram não haver alteração na concentração e no grau de fosforilação das proteínas envolvidas nos passos iniciais da sinalização da insulina (Reis *et al.*, 2000).

Relação causa-efeito entre a deficiência de magnésio e a resistência à insulina

Diversas evidências sugerem que o magnésio desempenha um papel relevante na homeostase da glicose. Nesse processo, são de especial importância as proteínas quinases, enzimas as quais catalisam a transferência do fosfato γ do ATP-Mg para o substrato protéico. O Mg liga-se à molécula de ATP (adenosina trifosfato) para formar um substrato verdadeiro ou pode tornar lábil a ligação fosfato terminal do ATP para facilitar sua transferência para outras

moléculas. Além disso, o Mg pode servir para neutralizar as cargas negativas na molécula de ATP e facilitar sua ligação à enzima envolvida na reação. As proteínas quinases compõem uma família diversificada com mais de 100 enzimas, algumas das quais responsáveis por etapas de sinalização (Elin, 1994).

Em virtude dessas funções, atualmente muitos estudos vêm procurando estabelecer uma relação causa-efeito entre a deficiência de Mg e a resistência à insulina. Pacientes com DM tipo 2, uma doença multifatorial na qual a resistência à insulina é reconhecidamente uma das causas do controle glicêmico deficitário, freqüentemente apresentam um estado de hipomagnesemia (Legrand *et al.*, 1987). A causa para tal estado não está esclarecida, havendo algumas evidências que indicam inadequação alimentar desse cátion, enquanto outras apontam para o inverso, ou seja, a resistência à insulina levando às alterações no metabolismo do Mg (Durlach, 1988).

A deficiência de magnésio levando ao desenvolvimento da resistência à insulina

A maior produção hepática basal de glicose, observada na deficiência de Mg, pode ser relacionada com o aumento da atividade das enzimas gliconeogênicas, fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) e frutose-1,6-bifosfatase (FDPase) (McNeill *et al.*, 1982; Lowney *et al.*, 1995). Sanui & Rubin (1978), ratificaram o conceito anterior (Lostroh & Krahl, 1974) sobre o magnésio como segundo mensageiro na ação da insulina. Através de estudos *in vitro* utilizando fibroblastos embrionários de galinha, Sanui & Rubin (1978) descreveram que os efeitos metabólicos da insulina dependeram de mudanças no transporte e conteúdo catiônico celular. O baixo conteúdo de Mg intracelular aumenta a microviscosidade da membrana e prejudica a interação da insulina e de seu receptor, reduzindo a ação do hormônio. No entanto, essa ação não foi comprovada por Suárez *et al.* (1995), ao

constatar em que a ligação de insulina no músculo esquelético de ratos hipomagnesêmicos não se altera, enquanto a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina nesse tecido se reduz. Segundo outros autores, porém, a resistência à insulina induzida pela deficiência em Mg é distal à entrada da glicose na célula, relacionando-se principalmente com a alteração da oxidação desta substância e sua incorporação em triacilgliceróis (Kandeel *et al.*, 1996).

Embora alguns estudos epidemiológicos indiquem estar a carência em Mg associada à resistência à insulina, de acordo com outras pesquisas pacientes diabéticos freqüentemente apresentam deficiências em magnésio e potássio (K). Dados sobre a relação entre ambas mostram que a deficiência de Mg isolada pode não alterar o metabolismo de carboidratos, porém a tolerância à glicose torna-se insatisfatória se associada à deficiência de K (Durlach & Coltery, 1984). Na verdade, as carências de potássio e fósforo, comuns no *diabetes mellitus*, são fatores os quais diretamente induzem a falta de magnésio (Durlach, 1988).

Colditz *et al.* (1992) descrevem que a menor ingestão de magnésio é um fator de risco para o desenvolvimento do DM tipo 2, independentemente da idade, índice de massa corporal, ingestão de álcool e história familiar da doença. Menor ingestão alimentar de magnésio foi verificada também em pacientes com DM tipo 1 (anteriormente denominado *diabetes mellitus* insulino dependente) (Djurhuus *et al.*, 1994).

A deficiência de magnésio como resultado da resistência à insulina

No *diabetes mellitus* a deficiência de Mg pode representar um caso de depleção e não simplesmente de menor ingestão, resultando de mecanismos complexos os quais afetam a absorção do cátion, sua distribuição entre o compartimento extracelular e as várias partes do compartimento intracelular e o aumento da excreção urinária de Mg. Entre estes mecanismos,

os que mais interferem no metabolismo desse mineral são: os efeitos diretos e indiretos da falta de insulina, da deficiência endógena de vitamina D, da carência de piridoxina e da perda de taurina, e também os efeitos iatrogênicos, tais como altas doses de insulina e biguanidas e doses farmacológicas de vitaminas B e C. Aparentemente, a severidade do diabetes, mais do que sua existência, contribui para o desenvolvimento da deficiência de Mg nesta doença (Durlach, 1988).

A ação osmótica da glicose no *diabetes mellitus*, pode levar à hipermagnesúria, pois a reabsorção tubular de magnésio é reduzida na hiperglicemia. Estudos em animais descreveram um defeito tubular renal específico na reabsorção do Mg no diabetes, o qual, junto com a diurese osmótica, seria o responsável pela grande perda desse mineral. A causa desse defeito é desconhecida, mas pode ser relacionada à prolongada hiperglicemia, insulinopenia, distúrbio no metabolismo de fosfato, ou outras mudanças hormonais características da doença (Levy *et al.*, 1994).

Evidências sobre a resistência à insulina como agente indutor da deficiência intracelular de Mg foram apresentadas por Paolisso *et al.* (1988), a partir de observações *in vitro*. A insulina aumentou a concentração de magnésio eritrocitário em indivíduos normais e pacientes com DM tipo 2; porém, nos diabéticos a curva dose-resposta deste efeito foi desviada para a direita, com redução significativa do efeito máximo do hormônio sobre o acúmulo do cátion. Resultado semelhante foi verificado em índios Pima não diabéticos quando, em resposta à insulina, apresentaram um acúmulo menor de magnésio eritrocitário em relação a Caucasianos. Os autores atribuíram tal redução ao alto grau de resistência à insulina freqüentemente observado nesses índios (Paolisso & Ravussin, 1995). Assim, se a captação tecidual de magnésio é normalmente regulada pela insulina, então a resistência a este hormônio poderia causar ou exacerbar a deficiência intracelular daquele cátion (Alzaid *et al.*, 1995).

O envolvimento de um processo mediado pelo receptor de insulina no transporte de Mg foi observado por Hwang *et al.* (1993), ao estudar o efeito do hormônio sobre as mudanças do Mg intracelular em plaquetas de humanos sadios. Através de pré-incubação com insulina e plasma rico em plaquetas hirudinizadas, os autores observaram um efeito dose e tempo dependentes sobre o aumento do magnésio intracelular. Na presença de anticorpo monoclonal anti-receptor de insulina, o efeito desta foi abolido, sugerindo que o mecanismo de transporte era um processo mediado pelo receptor do hormônio. Além disso, o transporte de magnésio estimulado pela insulina foi inibido pela adição de EDTA (ácido etilendiaminotetracético), enquanto a ligação do receptor não foi afetada; portanto, o magnésio foi transportado do meio extracelular.

A insulina, entre outros hormônios, tem sido reconhecida como uma substância regulatória importante para o balanço do Mg. Lostroh & Krahl (1974) demonstraram que a insulina adicionada *in vitro* promove aumento no acúmulo de magnésio e potássio nas células do músculo liso do útero de ratas. Segundo sugerem os autores, a insulina, após se ligar ao seu receptor da membrana plasmática, pode afetar uma bomba ATPase, aumentando a entrada de magnésio e potássio na célula.

A redução do transporte de Mg pode ter implicações no mecanismo de resistência à insulina e na patogênese das complicações no diabetes. Alterações iônicas intracelulares de Ca e Mg, medidas através de ressonância magnética nuclear, foram observadas em eritrócitos maduros de humanos normais quando crescentes doses de insulina resultaram no aumento de Ca e Mg livres de maneira dose e tempo dependentes. A baixa concentração de Mg associada à elevação de Ca intracelular, que são observadas na hipertensão essencial e DM tipo 2, decorreriam, portanto, de uma dissociação do balanço iônico, na qual o acúmulo de Ca estimulado pela insulina predominaria sobre a ação desta para promover

a captação de Mg. Este maior influxo de Ca e a menor concentração intracelular de Mg poderiam, então, causar ou exacerbar a resistência à insulina nos pacientes com DM tipo 2. A elevação dos níveis de cálcio livre celular, provocada pela deficiência de Mg em humanos, tem sido também relatada como uma das causas da resistência à insulina (Alzaid *et al.*, 1995).

Suplementação de magnésio

A suplementação de magnésio tem sido preconizada como um tratamento complementar no *diabetes mellitus*, por trazer possíveis benefícios ao estimular a secreção de insulina e a sensibilidade a ela (Paolisso *et al.*, 1994). No entanto, pacientes com DM tipo 2 sob terapia de longo prazo (três meses) com altas doses orais de Mg não apresentaram melhora clínica da resistência à insulina (Eibl *et al.*, 1995; Valk *et al.*, 1998), sugerindo que a deficiência de Mg no diabetes não pode ser tratada simplesmente com o aumento da ingestão desse mineral, ou, ainda, que a simples correção dos níveis corpóreos do cátion não sejam suficientes para reverter o quadro de resistência à insulina.

CONCLUSÃO

Embora a função bioquímica do Mg no metabolismo da glicose seja reconhecida, evidências sobre o papel da deficiência deste mineral na intolerância à glicose permanecem contraditórias. A análise dos efeitos da carência de Mg sobre o metabolismo de carboidratos mostra que, de acordo com o modelo experimental, ora predomina o aumento da captação de glicose com conseqüente redução da glicemia, ora um efeito diabético, com elevação dos níveis glicêmicos. Estas conseqüências parecem resultar da deficiência de Mg sobre a secreção de hormônios e neuro-hormônios envolvidos na regulação da glicose sanguínea ou sobre o metabolismo periférico. Esta intervenção celular

age tanto indiretamente sobre a sensibilidade aos hormônios reguladores e neuro-hormônios, quanto diretamente sobre as reações envolvidas no metabolismo dos carboidratos. Acredita-se também que a deficiência aguda, com sua ação redutora do Mg extracelular, e a deficiência celular crônica podem exercer diferentes efeitos sobre o metabolismo da glicose. O Mg extracelular parece ser essencial para a manutenção da sensibilidade à insulina, enquanto a deficiência crônica parece acelerar a captação de glicose.

Portanto, o Mg participa da homeostase da glicose tanto ao regular a secreção da insulina como ao modular sua ação em tecidos alvos. Futuros estudos deverão fornecer informações mais precisas a respeito do papel desse cátion na patogênese do *diabetes mellitus* e a respeito das possíveis implicações terapêuticas da sua reposição ou depleção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALZAID, A.A., DINNEEN, S.F., MOYER, T.P., RIZZA, R.A. Effects of insulin on plasma magnesium in noninsulin-dependent *diabetes mellitus*: evidence for insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, New York, v.80, n.4, p.1376-1381, 1995.
- COLDITZ, G.A., MANSON, J.A.E., STAMPFER, M.J., ROSNER, B., WILLET, W.C., SPEIZER, F.E. Diet and risk of clinical diabetes in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v.55, n.5, p.1018-1023, 1992.
- CURRY, D.L., JOY, R.M., HOLLEY, D.C., BENNETT, L.L. Magnesium modulation of glucose-induced insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology*, Bethesda, v.101, n.1, p.203-208, 1977.
- DJURHUUS, S.M., KLITGAARD, N.A., HENRIKSEN, J.E., THYE-RONN, P., PEDERSEN, K.K. Magnesium-deficiency in patients with type 1 (insulin-dependent) *diabetes mellitus*. *Diabetes*, Boston, v.43, n.90A, (Supl.1), 1994.
- DURLACH, J., COLLERY, P. Magnesium and potassium in diabetes and carbohydrate metabolism. *Magnesium*, Basel, v.3, n.4/6, p.315-323, 1984.
- DURLACH, J., DURLACH, V. Speculations on hormonal controls of magnesium homeostasis: a hypothesis. *Magnesium*, Basel, v.3, n.3, p.109-131, 1984.
- DURLACH, J. Magnesium deficit in *diabetes mellitus*. In: DURLACH, J. *Magnesium in clinical practice*. London : John Libbey, 1988. p.156-169.
- EIBL, N.L., KOPP, H., NOWAK, H.R., SCHNACK, C.J., HOPMEIER, P.G., SCHERNTHANER, G. Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes Care*, Alexandria, v.18, n.2, p.188-192, 1995.
- ELIN, R.J. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *American Journal of Clinical Pathology*, Philadelphia, v.102, n.5, p.616-622, 1994.
- GUEUX, E., RAYSSIGUIER, Y. The effect of magnesium deficiency on glucose stimulated insulin secretion in rats. *Hormone and Metabolic Research*, Ulm, v.15, n.12, p.594-597, 1983.
- HENQUIN, J., NENQUIN, M., AWOUTERS, P., COGNEAU, M. Magnesium uptake by pancreatic islet cells is modulated by stimulators and inhibitors of the B-cell function. *European Journal of Biochemistry*, Berlin, v.155, p.653-657, 1986.
- HWANG, D.L., YEN, C.F., NADLER, J.L. Insulin increases intracellular magnesium transport in human platelets. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, New York, v.76, n.3, p.549-553, 1993.
- ISHIZUKA, J., BOLD, R.J., TOWNSEND, C.M., THOMPSON, J.C. *In vitro* relationship between magnesium and insulin secretion. *Magnesium Research*, Basel, v.7, n.1, p.17-22, 1994.
- KAHIL, M.E., SIMONS, E.L., BROWN, H. Magnesium deficiency and sugar transport in muscle. *Diabetes*, Boston, v.17, n.11, p.673-678, 1968.
- KANDEEL, F.R., BALON, E., SCOTT, S., NADLER, J.L. Magnesium deficiency and glucose metabolism in rat adipocytes. *Metabolism*, Philadelphia, v.45, n.7, p.838-843, 1996.

- KIMURA, Y., MURASE, M., NAGATA, Y. Change in glucose homeostasis in rats by long-term magnesium-deficient diet. *Journal of Nutrition Science and Vitaminology*, Tokyo, v.42, n.5, p.407-422, 1996.
- LEGRAND, C., OKITOLONDA, W., POTTIER, A.M., LEDERER, J., HENQUIN, J.C. Glucose homeostasis in magnesium-deficient rats. *Metabolism*, Philadelphia, v.36, n.2, p.160-164, 1987.
- LEVY, J., REMPINSKI, D., KUO, T.H. Hormone-specific defect in insulin regulation of (Ca+Mg)-adenosine triphosphatase activity in kidney membranes from streptozotocin non-dependent diabetic rats. *Metabolism*, Philadelphia, v.43, n.5, p.604-613, 1994.
- LIN, B.J., HAIST, R.E. Effects of some modifiers of insulin secretion on insulin biosynthesis. *Endocrinology*, Bethesda, v. 92, n.3, p.735-742, 1973.
- LOSTROH, A.J., KRAHL, M.E. Magnesium a second messenger for insulin: ion translocation coupled to transport activity. *Advances in Enzyme Regulation*, Oxford, v.12, n.1, p.73-81, 1974.
- LOWNEY, P., HANNON, T.S., BARON, A.D. Magnesium deficiency enhances basal glucose disposal in the rat. *American Journal of Physiology*, Bethesda, v.268, n.31, p.E925-E931, 1995.
- McNEILL, D.A., HERBEIN, J.H., RITCHEY, S.J. Hepatic gluconeogenic enzymes, plasma insulin and glucagon response to magnesium deficiency and fasting. *Journal of Nutrition*, Bethesda, v.112, n.4, p.736-743, 1982.
- PAOLISSO, G., SGAMBATO, S., GIUGLIANO, D., TORELLA, R., VARRICCHIO, M., SCHEEN, A.J., D'ONOFRIO, F., LEFEBVRE, P.J. Impaired insulin-induced erythrocyte magnesium accumulation is correlated to impaired insulin-mediated glucose disposal in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, Berlin, v.31, n.12, p.910-915, 1988.
- PAOLISSO, G., SCHEEN, A., COZZOLINO, D., DI MARO, G., VARRICCHIO, M., D'ONOFRIO, F., LEFEBVRE, P.J. Changes in glucose turnover parameters and improvement of glucose oxidation after 4-week magnesium administration in elderly noninsulin-dependent (type II) diabetic patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, New York, v.78, n.6, p.1510-1514, 1994.
- PAOLISSO, G., RAVUSSIN, E. Intracellular magnesium and insulin resistance: results in Pima Indians and Caucasians. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, New York, v.80, n.4, p.1382-1385, 1995.
- REIS, M.A.B., REYES, F.G.R., SAAD, M.J.A., VELLOSO, L.A. Magnesium deficiency modulates the insulin signaling pathway in liver but not muscle of rats. *Journal of Nutrition*, Bethesda, v.130, n.2, p.133-138, 2000.
- REIS, M.A.B., LATORRACA, M.Q., CARNEIRO, E.M., BOSCHERO, A.C., SAAD, M.J.A., VELLOSO, L.A., REYES, F.G.R. Magnesium deficiency improves glucose homeostasis in the rat: studies *in vivo* and in isolated islets *in vitro*. *British Journal of Nutrition*, London, v.85, p.1-5, 2001.
- SANUI, H., RUBIN, H. Membrane bound and cellular cationic changes associated with insulin stimulation of cultured cells. *Journal of Cellular Physiology*, New York, v.96, n.3, p.265-278, 1978.
- SUÁREZ, A., PULIDO, N., CASLA, A., CASANOVA, B., ARRIETA, F.J., ROVIRA, A. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesemic rats. *Diabetologia*, Berlin, v.38, n.11, p.1262-1270, 1995.
- VALK, H.W., VERKAAIK, R., van RIJN, H.J., GEERDINK, R.A., STRUYVENBERG, A. Oral magnesium supplementation in insulin-requiring type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*, Oxford, v.15, n.6, p.503-507, 1998.

Recebido para publicação em 19 de março e aceito em 14 de setembro de 2001.