

Effekt av magnesiumsupplement på insulinkänsligheten hos personer med insulinresistens

En systematisk översiktsartikel

Ida Sigvardsson och Fanny Moberg

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Mette Axelsen
Examinator: Klara Sjögren
2019-04-04

Sahlgrenska akademien



Sammanfattning

| | |
|----------------|---|
| Titel: | Effekt av magnesiumsupplement på insulinresistens hos personer med nedsatt insulinkänslighet |
| Författare: | Ida Sigvardsson & Fanny Moberg |
| Handledare: | Mette Axelsen |
| Examinator: | Klara Sjögren |
| Linje: | Dietistprogrammet, 180/240 hp |
| Typ av arbete: | Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp |
| Datum: | 2019-04-04 |

Bakgrund

Nära 800 miljoner människor världen över lever med prediabetes eller diagnostiserad diabetes typ 2. Magnesium har en betydande roll för glukosmetabolismen och hypomagnesemi har setts vara vanligt förekommande vid förekomst av insulinresistens.

Syfte

Syftet med föreliggande översiktsartikel är att undersöka den vetenskapliga evidensen för om oral supplementering med magnesium har någon effekt på insulinresistensen hos personer med nedsatt insulinkänslighet jämfört med placebo.

Sökväg

Systematiska litteratursökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus med sökorden; "Magnesium", "Dietary supplements", "Glucose intolerance", "Insulin resistance" inklusive dess synonymer och "Random OR blind", med sista sökdatum 2019-01-28 respektive 2019-01-29.

Urvalskriterier

Inklusionskriterier var RCT, engelsk- och svenskspråkiga, humanstudier, nedsatt glukostolerans/IGT/diabetes typ 2/insulinresistens, magnesiumsupplementering samt utfallsmåttet insulinkänslighet mätt med HOMA_{IR} eller motsvarande. Exklusionskriterier var diabetes typ 1, insulinkrävande diabetes, graviditet samt populationer med annan sjuklighet.

Datainsamling och analys

Studier från litteratursökningen som inte uppfyllde inklusionskriterierna exkluderades på titel eller abstract. Resterande studier lästes i fulltext. Granskning gjordes utifrån SBUs mall "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier". Sammanvägning av evidensstyrkan gjordes enligt GRADE.

Resultat

Två studier med hög kvalitet identifierades, med totalt 182 deltagare. Supplementering gavs i form av 30 mL MgCl₂ 5% lösning (382 mg magnesium) under fyra månader. I båda studierna sågs en signifikant sänkning av HOMA_{IR} i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen.

Slutsats

Det finns måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag för att oral supplementering av magnesium förbättrar insulinkänsligheten hos personer med insulinresistens.

Nyckelord: Magnesium, insulinresistens, oral supplementering

Abstract

Title: **The effect of oral magnesium supplementation on insulin resistance in individuals with impaired insulin sensitivity**
Author: Ida Sigvardsson and Fanny Moberg
Supervisor: Mette Axelsen
Examiner: Klara Sjögren
Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS
Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits
Date: April 4, 2019

Background

Around 800 millions of people all over the world are living with prediabetes or diagnosed type 2 diabetes. Magnesium plays a key role in the glucose metabolism and hypomagnesemia is common in the presence of insulin resistance.

Objective

The aim with this systematic review was to investigate the scientific evidence for the effect of oral magnesium supplementation on insulin resistance in individuals with impaired insulin sensitivity compared with placebo.

Search strategy

Systematic literature searches were conducted in the databases PubMed and Scopus using the terms; "Magnesium", "Dietary supplements", "Glucose intolerance", "Insulin resistance" including their synonyms and "Random OR blind" with the last search made 2019-01-28 and 2019-01-29 respectively.

Selection criteria

Inclusion criterias were RCT, english or swedish language, human studies, impaired glucose intolerance/IGT/diabetes type 2/insulin resistance, magnesium supplementation and an outcome measure of impaired insulin sensitivity using HOMA_{IR} or similar. Exclusion criterias were diabetes type 1, insulin dependent diabetes, pregnancy and populations with other morbidities.

Data collection and analysis

Studies from the literature search that did not meet the inclusion criteria were excluded by title or abstract. The remaining studies were reviewed in full text and quality was assessed using the "Template for quality assessment of randomized studies" from SBU. Strength of the evidence was assessed using the GRADE template.

Main results

Two studies of high quality were identified, with a total of 182 participants. The supplementation was given as 30 mL MgCl₂ 5% solution (382 mg magnesium) during four months. Both studies showed a significant improvement of HOMA_{IR} in the intervention group compared with the control group.

Conclusions

There is moderately strong (+++) scientific evidence that oral supplementation with magnesium improves insulin sensitivity in individuals with insulin resistance.

Keywords: Magnesium, insulin resistance, oral supplementation

Förkortningar och begrepp

| | |
|--------------------|--|
| HOMA _{IR} | Homeostatic Model Assessment - Insulin Resistance - Ett mått på insulinresistens beräknat utifrån formeln: $\text{Fasteinsulin (U/mL)} \times \text{Fasteglukos (mmol/L)} / 22.5$ |
| IFG | Impaired fasting glucose |
| IGF | Impaired glucose tolerance |
| IR | Insulin resistance |
| OGTT | Oral glucose tolerance test |

Innehållsförteckning

| | |
|---|----|
| Introduktion | 6 |
| Glukosmetabolism | 6 |
| Insulinresistens | 6 |
| Magnesium | 8 |
| Problemformulering | 9 |
| Frågeställning | 9 |
| Syfte | 9 |
| Metod | 9 |
| Inklusionskriterier | 9 |
| Exklusionskriterier | 9 |
| Utfallsmått | 9 |
| Datainsamlingmetod | 10 |
| Databearbetning | 12 |
| Granskning av relevans och kvalitet | 12 |
| Resultat | 13 |
| Enskilda studiers kvalitet | 13 |
| Beskrivning av inkluderade fulltextartiklar | 15 |
| Evidensgradering | 16 |
| Diskussion | 17 |
| Metoddiskussion | 17 |
| Resultatdiskussion | 19 |
| Överförbarhet | 21 |
| Slutsats | 22 |
| Referenser | 23 |
| Bilaga 1 | |

Introduktion

År 2017 levde omkring 425 miljoner vuxna människor i världen med någon form av diabetes varav uppskattningsvis hälften bar på sjukdomen odiagnostiserat (1). Enligt siffror från Internationella diabetesförbundet, IDF, befann sig dessutom uppskattningsvis 352 miljoner människor i risk för att utveckla diabetes typ 2, definierat som förstadiet till diabetes typ 2. Prediabetes kännetecknas av insulinresistens och diagnostiseras utifrån antingen ett förhöjt fasteblodglukos (IFG) eller nedsatt glukostolerans (IGT).

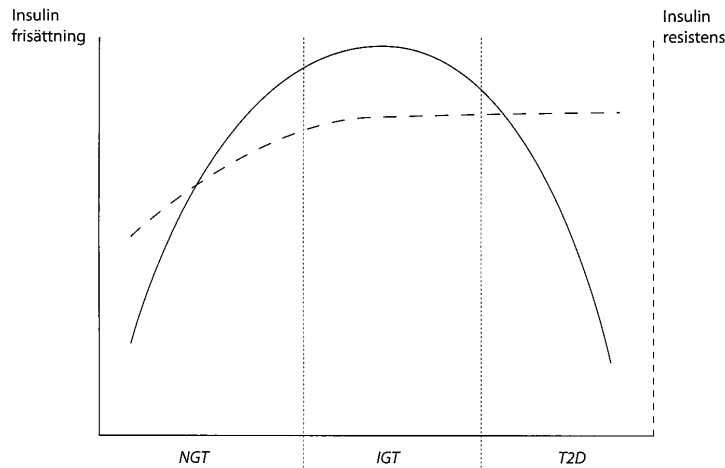
Glukosmetabolism

Insulin är ett hormon som produceras i bukspottkörtelns β -celler, som bland annat stimulerar upptaget av glukos till celler i kroppen (2). Glukostransport från blodet till cellens insida ser olika ut beroende på celltyp. Det upptag som är insulinberoende ses främst i skelettmuskulatur och fettväv. När insulin binder till insulinreceptorn, som är lokaliserad i cellens membran, aktiveras en signalkedja in i cellen. Denna kedja resulterar i förflyttning av vesikler med glukostransportproteinet GLUT-4 till membranet, där det fuseras. Glukosupptaget till cellen ökar med det ökade antalet GLUT-4 i membranet (3).

Insulinet initierar många anabola processer i kroppen. Dessa är den ovan beskrivna glukostransporten samt glykogensyntes, proteinsyntes, fettsyra- och triglyceridsyntes och replikation. Insulin hämmar även katabola processer som glukoneogenes, glykogenolys, β -oxidation, lipolys, proteolys och apoptos (3).

Insulinresistens

Insulinresistens innebär definitionsmässigt att en viss mängd insulin ger ett nedsatt biologiskt svar i form av minskat glukosupptag i vävnader och berörda celler. Orsaken till att glukosupptaget är hämmat i skelettmuskeln är främst en rubbad signalering från cellernas insulinreceptorer, vilket bland annat innebär att vesikler innehållande GLUT-4 inte förflyttas till cellens plasmamembran (3). Det resulterar även i minskad glykoneogenes och minskad hämning av glykogenolysen efter måltid. Resultatet blir att cellerna inte absorberar cirkulerande glukos i samma utsträckning som tidigare. Inledningsvis leder detta till kompensatorisk hyperinsulinemi, men om insulinresistensen överskrider bukspottkörtelns förmåga att producera insulin, ses till sist en förhöjd mängd glukos i blodet. I förstadiet och i det tidiga stadiet av diabetes typ 2 ses en högre insulinnivå än hos personer med normal insulinkänslighet. Den ökade insulinproduktionen har dock en gräns, och på sikt sviktar oftast β -cellerna och dess insulinproduktion minskar (2). Vid alla former av diabetes typ 2 förvärras den rubbade insulinfrisättningen med försämrat sjukdomstillstånd. Detta till följd av β -celldefekt och/eller minskad β -cellmassa. En försämrad metabol kontroll under sjukdomsutvecklingen beror oftast på försämring av insulinfrisättning och inte på grund av ökad insulinresistens. Med tiden och en minskad insulinfrisättning sjunker insulinnivån, hyperinsulinemin avtar, och insulinbrist blir tillslut ett faktum. Insulinresistensen ökar i takt med en rubbad insulinfrisättning under utvecklingen av diabetes, se illustrerat i figur 1. Läkemedel kan i det tidiga skedet av diabetesutveckling stimulera ökad insulinfrisättning (3).



Figur 1. Illustration av insulinfrisättning och insulinresistens vid utveckling av diabetes typ 2, från *Diabetes Mellitus – ett metabolt perspektiv* av Hindrik Mulder (2012).

En rubbad insulinfrisättning tillsammans med insulinresistens (nedsatt insulinkänslighet i cellerna) är vad som på sikt leder till diabetes typ 2, men det är omdebatterat vilket som egentligen föranleder det andra. Insulinresistens i sig behöver inte leda till diabetes så länge insulinfrisättningen är tillräcklig (3). När insulinproduktionen inte längre är tillräcklig för glukosupptag uppstår fastehyperglykemier vilket föranleder diagnosen diabetes typ 2. Denna process sker gradvis och steget innan utvecklad diabetes typ 2 kallas prediabetes, vilket i sig kan delas in i IFG och IGT (2).

IFG och IGT fastställs på samma sätt som diabetes genom venöst eller kapillärt prov av plasmaglukos. Definition och klassificering av insulinresistens enligt WHO (1999) presenteras i tabell 1. OGTT bör användas som diagnostisering för att fastställa IGT hos personer med fastebloodglukos mellan 6.1-6.9mmol/l (IFG) (4).

Tabell 1. Diagnostiska gränser för prediabetes och diabetes. Uppgifter från WHO (4).

| Provtagning (venöst) | IFG | IGT | Diabetes |
|----------------------------|----------------------|---------------------------------|------------------------|
| Faste p-glukos (mmol/l) | ≥ 6.1 - 6.9 (och) | (om använt < 7.0) och | ≥ 7.0* eller |
| OGTT (2-h glukos) (mmol/l) | (om använt < 7.8) | ≥ 7.8 - < 11.1 | ≥ 11.1 |

*Uppmätt vid minst 2 separata tillfällen.

Graden av insulinresistens kan mätas med hjälp av flera mätmetoder. Guldstandardmetoden för mätning av insulinresistens är hyperinsulinemisk euglykemisk klamp som mäter insulinkänslighet (5, 6). Euglykemisk klamp görs genom infundering av insulin och glukos. Insulininfusionen som är konstant ger hyperinsulinemi och är lik hos alla individer, emedan glukosinfusionen är variabel. Metoden speglar med stor precision den biologiska effekten av insulin i form av glukosupptag på en given mängd insulin. Glukosinfusionen styrs manuellt så att blodglukosnivån kan hållas på en bestämd nivå (klampas), normalt på 5.0 mmol/l. Detta sker genom att blodglukosnivån mäts var 10:e minut och glukosinfusionshastigheten regleras. Om blodglukosnivån börjar stiga minskas

infusionshastigheten, och om den börjar sjunka ökas den. På det sätt blir mängden glukos som infunderas exakt korrelerande mot hur mycket vävnaderna absorberar från blodet. Uppskattning av insulinkänsligheten avgörs av den mängd glukos som krävs för att upprätthålla det klampade värdet. En ökad mängd glukos tyder på högre insulinkänslighet (3). En annan metod är den matematiska modellen Homeostatic Model Assessment (HOMA) som används för att utvärdera β -cellsfunction och insulinresistens. $HOMA_{IR}$ (mmol/L) är en enklare metod som är billigare och genomförbar även i kliniker där man inte har kompetens för att genomföra en klamp. Även i denna tas det hänsyn till den rådande nivån av insulin och glukos. Mätningen sker i form av ett fasteproov. $HOMA_{IR}$ räknas ut med formeln:

$$(Fasteinsulin (U/mL) \times Fasteglukos (mmol/L)) / 22.5.$$

En del studier väljer den alternativa ekvationen:

$$(Fasteinsulin (U/mL) \times Fasteglukos (mg/dL)) / 405.$$

Vilken av ekvationerna som används beror på vilken enhet glukos mäts i. Det har visat sig finnas en god korrelering mellan uppskattade värden från de två separata metoderna Euglykemisk klamp och HOMA (5, 6).

Magnesium

Mineralen magnesium har en nyckelfunktion för flera biokemiska reaktioner och cellulära funktioner (7). Det har konstaterats att magnesium har en betydande roll i metabolismen för glukos och insulin i humanstudier. Magnesium har setts ha en direkt inverkan på tyrosinkinasaktiviteten i insulinreceptorn, genom överföring av fosfat i ATP till proteiner. Dessa är direkt involverade i överföringen av signalen från insulinreceptorn till viktiga nyckelproteiner som för vidare signalen in i cellen (8). Magnesium har också visats ha en direkt påverkan på GLUT-4, och kan därmed potentiellt ha betydelse för regleringen av glukostransport in till cellen (8).

En vuxen människas kropp innehåller cirka 20-28 gram magnesium, fördelat till största del i ben och hård vävnad (54-67%), intracellulärt (31-45%) och en liten del extracellulärt i serum (1-2%) (7, 9). Rekommenderat intag för kvinnor är 280 mg/d och 350 mg/d för män, vilket de flesta personer som befinner sig i energibalans och har ett normalt kostintag får i sig genom kosten. Livsmedelskällor rika på magnesium är bland annat gröna bladgrönsaker, baljväxter och fullkorn. Det finns i de Nordiska Näringsrekommendationerna ingen övre gräns för varvid ett högt intag av magnesium skulle vara skadligt (7). Plasmakoncentrationen av magnesium är normalt mellan 0.75-0.95 mmol/L. Gränsen för hypomagnesemi ligger vid <0.7 mmol/L. Hypomagnesemi är vanligt bland diabetespatienter (8), särskilt de som har sämre glykemisk kontroll (10).

Det har setts ett omvänt samband mellan magnesium och risken för att utveckla diabetes typ 2 i prospektiva kohortstudier, det vill säga att ett högre intag minskade risken (11, 12). Orsak-effektsambandet är ännu oklart beskrivet i humanstudier. Ett högt intag av magnesium är ofta sammanhängande med ett högt intag av cerealier och fullkorn som i sig kan ha skyddande effekt för att utveckla diabetes typ 2. Vid kontroll av dessa faktorer kvarstod dock att ett oberoende samband mellan magnesium och dess skyddande roll i dos-respons-relation. Magnesium från kosten stod för majoriteten av det magnesium som ingick i det totala intaget men även supplement ingick i analysen (11). I ytterligare en prospektiv studie undersöktes sambandet mellan magnesium och bland annat diabetesincidens och insulinresistens under längre tid. Även där sågs ett omvänt samband mellan magnesiumintag och incidensen av diabetes typ 2. Där sågs också en omvänd korrelation mellan magnesiumintag och ett högt $HOMA_{IR}$ (13).

Problemformulering

Det stora antalet vuxna människor som lever med någon form av diabetes, eller är i risk för att utveckla diabetes typ 2, ökar snabbt. Magnesiumrika livsmedel har förts fram som en beskyddande faktor i prospektiva kohortstudier. Man kan dock inte utesluta att en eller flera andra kostfaktorer, som korrelerar med magnesium, är de som står för förbättringar i insulinkänslighet och/eller minskat diabetesinsjuknande. Humanstudier talar för effekter i insulinsignaleringen. Detta är inte entydigt med att man kan erhålla en kliniskt mätbar effekt hos människor. För att närma sig denna fråga vore det av intresse att värdera styrkan i det vetenskapliga underlaget vad gäller effekterna av magnesium i form av supplement på insulinkänsligheten, då det skulle kunna styrka att det finns ett orsak-verkan-samband mellan magnesium och diabetesinsjuknande. Tidigare systematiska översiktsartiklar (14, 15, 16, 17) har funnit fördelar med magnesiumsupplementering på bland annat insulinresistensparametrar, fasteglukos och sjukdomar relaterade till glukosmetabolism. Tidigare översiktsartiklar har dock varit generösa i sina inklusionskriterier och studerat en bredare population än denna översiktsartikel. Dessutom har kraven vid kvalitetsgranskning varit lägre. Det har även tillkommit nya RCT-studier i ämnet (18, 19, 20). Detta gör det relevant att sammanställa en ny översiktsartikel på ämnet. Denna översiktsartikel görs med fokus på att få god styrka i slutsatsen och därför bara inkludera studier med hög studiekvalitet.

Frågeställning

Vad är effekten av oral magnesiumsupplementering på insulinkänslighet hos personer med insulinresistens?

Syfte

Att undersöka vilken effekt oral magnesiumsupplementering har på insulinkänsligheten hos personer med insulinresistens enligt randomiserade studier med hög studiekvalitet.

Metod

Inklusionskriterier

Randomiserade kontrollerade studier, humanstudier, svenska och engelskspråkiga. Population med nedsatt glukostolerans/IGT/diabetes typ 2/insulinresistens. Magnesiumsupplementering som intervention. Utfallsmått insulinkänslighet mätt med $HOMA_{IR}$ (medel för intervention och kontrollgrupp $\geq 3.0^*$), euglykemisk clamp, ISI-HOMA (Insulin Sensitivity Index-HOMA) eller IRI (Insulin Resistance Index).

* Ett värde på ≥ 3.0 för $HOMA_{IR}$ valdes eftersom det användes i majoriteten av de studier som behandlats, vilket också stöds av cut-off-värden i tidigare litteratur (21).

Exklusionskriterier

Diabetes typ 1, gravida och således graviditetsdiabetes, insulinkrävande diabetes under interventionstiden eller studier med en population där annan sjukdom föreligger hos hela populationen (ex njursvikt som inklusionskriterie).

Utfallsmått

$HOMA_{IR}$, euglykemisk clamp.

Datainsamlingsmetod

Innan sökningsprocessen påbörjades gjordes en översiktlig litteratursökning för att kontrollera om tidigare översiktsartiklar gjorts inom ämnet och om det gjorts nya randomiserade kontrollerade studier därefter. I denna sökning hittades en RCT från december 2018 (18) med magnesiumsupplementering som intervention på patienter med diabetes typ 2, vilket var användbart för det valda ämnet. Eftersom sökningen gjordes i mitten på januari 2019 kunde det därför uteslutas att det gjorts en översiktsartikel som inkluderat denna artikel.

För insamling av material till denna översiktsartikel gjordes sökningar i PubMed och Scopus som presenteras i tabell 2. En första sökning gjordes i PubMed på två separata block där söktermerna "Magnesium" AND "Dietary supplement", i form av både MeSH-termer och Title/Abstract, fick bilda det första blocket (Block 1). Det andra blocket (Block 2) bestod av "Insulin resistance", "Diabetes mellitus, type 2", "metabolic syndrome" och dess synonymer i form av MeSH-termer och Title/Abstract. Efter att fristående sökningar på varje block gjorts slogs de två blocken ihop och gav ett träffresultat på 210 artiklar. En liknande sökning gjordes i Scopus med alla sökord och dess synonymer som fria ord i sökningen. Det första blocket bestod även här av "Magnesium" och "Dietary supplement" och det andra blocket av "Insulin resistance", "Diabetes mellitus type 2", "Metabolic syndrome" och dess synonymer. De två blocken slogs ihop som i föregående sökning, och resultatet begränsades i denna databas till "Limit to: English and Article/Article in press" för att rensa bort artiklar på andra språk och ej relevanta publikationer såsom böcker och översiktsartiklar. Inga artiklar gick att finna på svenska eller andra relevanta språk än engelska. Denna sökning med avgränsning gav 216 träffar.

För att avgränsa sökträffarna ytterligare till att innefatta RCTs, lades ett ytterligare block med "Random" OR "Blind" till båda sökningarna i PubMed och Scopus. Sökresultaten blev då 75 samt 80 stycken artiklar i respektive databas.

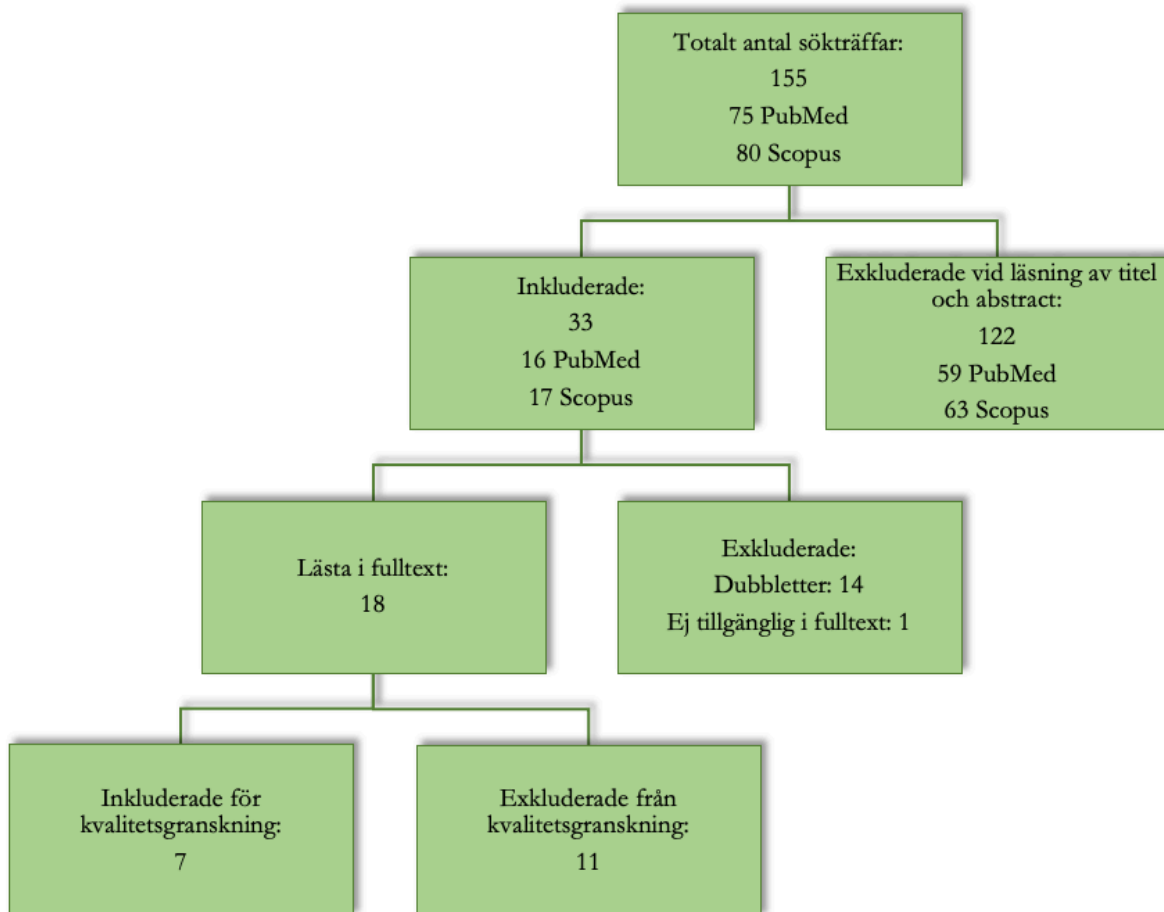
Tabell 2. Beskrivning av litteratursökningen.

| Sökning | Databas | Datum | Sökord | Avgränsningar | Antal träffar | Antal utvalda artiklar* | Referenser till utvalda artiklar |
|---------|---------|-----------|--|---|---------------|-------------------------|----------------------------------|
| 1 | Pubmed | 23/1-2019 | glucose intolerance[MeSH Terms] OR insulin resistance[MeSH Terms] OR diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms] OR impaired glucose tolerance*[Title/Abstract] OR glucose intolerance*[Title/Abstract] OR insulin resistance[Title/Abstract] OR diabetes mellitus type 2[Title/Abstract] OR T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR diabetes type 2[Title/Abstract] OR insulin sensitivity[Title/Abstract] OR diabetes noninsulin dependent[Title/Abstract] OR metabolic syndrome[MeSH Terms] OR metabolic syndrome[Title/Abstract] OR fasting glucose[Title/Abstract] AND (magnesium[MeSH Terms] OR magnesium[Title/Abstract] AND dietary supplements[MeSH Terms] OR dietary supplement*[Title/Abstract] OR supplement*[Title/Abstract]) | - | 210 | | |
| 2 | Scopus | 28/1-2019 | ((TITLE-ABS-KEY(magnesium AND "dietary supplement*" OR supplement* AND ((TITLE-ABS-KEY("glucose intolerance*" OR "insulin resistance" OR "diabetes mellitus type 2" OR "impaired glucose tolerance*" OR T2DM OR DMT2 OR "diabetes type 2" OR "insulin sensitivity" OR "diabetes noninsulin dependent" OR "metabolic syndrome" OR "fasting glucose")) | Limit to: English, Article/Article in press | 216 | | |
| 3 | PubMed | 28/1-2019 | glucose intolerance[MeSH Terms] OR insulin resistance[MeSH Terms] OR diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms] OR impaired glucose tolerance*[Title/Abstract] OR glucose intolerance*[Title/Abstract] OR insulin resistance[Title/Abstract] OR diabetes mellitus type 2[Title/Abstract] OR T2DM[Title/Abstract] OR DMT2[Title/Abstract] OR diabetes type 2[Title/Abstract] OR insulin sensitivity[Title/Abstract] OR diabetes noninsulin dependent[Title/Abstract])) OR metabolic syndrome[MeSH Terms] OR metabolic syndrome[Title/Abstract] OR fasting glucose[Title/Abstract] AND magnesium[MeSH Terms] OR magnesium[Title/Abstract] AND dietary supplements[MeSH Terms] OR dietary supplement*[Title/Abstract] OR supplement*[Title/Abstract] AND blind*[Title/Abstract] OR random*[Title/Abstract] | - | 75 | 16 (14) | (18-20, 22-34) |
| 4 | Scopus | 29/1-2019 | ((TITLE-ABS-KEY(blind* OR random*)) AND ((TITLE-ABS-KEY(magnesium AND "dietary supplement*" OR supplement*)) AND ((TITLE-ABS-KEY("glucose intolerance*" OR "insulin resistance" OR "diabetes mellitus type 2" OR "impaired glucose tolerance*" OR T2DM OR DMT2 OR "diabetes type 2" OR "insulin sensitivity" OR "diabetes noninsulin dependent" OR "metabolic syndrome" OR "fasting glucose")) | Limit to: English, Article/Article in press | 80 | 17 (14) | (18, 20, 22-29, 31-37) |
| Totalt | | | | | | 19 | |

*(Dubletter inom parentes)

Databearbetning

Sökningen resulterade i 80 träffar från Scopus och 75 träffar från PubMed. Sökträffarna granskades på titel och abstract av två oberoende studenter. Artiklarna som bedömdes uppfylla inklusionskriterierna lästes i fulltext. Resultatet blev totalt 33 utvalda fulltextartiklar - 17 artiklar från Scopus och 16 artiklar från Pubmed. I EndNote X8 gjordes kontroll av dubletter och efter borttagning av dessa blev resultatet totalt 19 studier. Denna urvalsprocess redovisas i figur 2.



Figur 2. Beskrivning av flödet i arbetsprocessen för urval av artiklar.

Granskning av relevans och kvalitet

Totalt 19 studier var av intresse att läsa i fulltext efter sortering av relevans utifrån titel och abstract. En av de 19 utvalda studierna gick inte att beställa fram och därför lästes endast 18 artiklar i fulltext. Detta gjordes enskilt av båda studenterna. Vid läsning gjordes en tabellering som innehöll information kring population, metod/intervention och vilka effektmått på insulinresistens som användes i studierna. För granskning av relevans användes SBUs "Mall för bedömning av relevans" för att bedöma vilka studier som skulle kvalitetsgranskas (38). SBUs kvalitetsgranskningsmall "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" användes för granskning av kvaliteten på de sju utvalda studierna (39). Kvalitetsgranskning utfördes oberoende av författarna och resultaten diskuterades därefter för gemensamt val av studiekvalitet - låg, medelhög eller hög risk för bias. Utifrån resultaten omformulerades risken för bias till ett övergripande omdöme - låg, medelhög eller hög studiekvalitet. Studier med hög studiekvalitet

användes i "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE", utgiven av Göteborgs Universitet (40), med stöd av SBUs handbok för "Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten" (41).

Resultat

Efter fulltextläsning och kartläggning av information framgick det att HOMA_{IR} (eller motsvarande IRI med samma ekvation) var det främsta effektmåttet vid mätning av insulinresistens. Detta användes av flest studier som hade insulinresistens som primärt effektmått. Därför valdes HOMA_{IR} som effektmått i denna översiktsartikel. Inga artiklar hade euglykemisk klamp som effektmått.

Elva av de 18 utvalda studierna använde HOMA_{IR} som effektmått, antingen som primärt eller sekundärt och de sju som inte hade något detta exkluderades. Av återstående elva artiklar exkluderades en på grund av pågående insulinbehandling (20), en på grund av ej fastställd IR i kontrollgrupp (30) och en på grund av ej fastställd IR i både interventionsgrupp och kontrollgrupp (29) vid baseline (enligt gräns >3 från inklusionskriterie), vilket framkom under läsning av artiklarna i fulltext. En artikel (22) exkluderades efter att graviditet fastställdes som ett exklusionskrav.

De sju återstående artiklarna inkluderades för kvalitetsgranskning.

Skillnader mellan gruppernas baslinjevärden för HOMA_{IR} sågs i tre av studierna (18, 28, 32). I dessa angavs det att inga signifikanta skillnader förekom vid baslinjen mellan grupperna, men skillnaderna ansågs vara kliniskt relevanta eftersom en stor del av dess behandlingseffekter kunde förklaras av skillnaderna i baseline. Dessa studier föll i kvalitetsgranskningen på grund av sina olikartade grupper i avsnittet *Selektionsbias*. Olika sammansatta grupper spelar roll för resultatet då det antingen kan försvåra eller förenkla för författarna att belysa en effekt. Detta kan bland annat bero på "regression towards the mean", att gruppernas värden närmar sig varandras. För att bara inkludera studier med hög studie kvalitet för effektmåttet exkluderades dessa studier, för att undvika dessa problem och minska brus. En artikel (27) hade utöver en skillnad mellan gruppernas HOMA_{IR} värden vid baslinje en oklar och ofullständig rapportering av data och föll således även på avsnittet *Rapporteringsbias*.

Dou et al. 2016 (25) exkluderades då de inte jämfört skillnad i förändring mellan de önskade grupperna för denna översiktsartikel och behandlingseffekten gick därför inte att analysera. Denna artikel föll i kvalitetsgranskningen på avsnittet *Rapporteringsbias*.

Enskilda studiers kvalitet

Två av sju studier fick i kvalitetsgranskningen resultatet låg risk för bias, vilket motsvarar *hög studie kvalitet*. Fem studier fick antingen hög eller medelhög-hög risk, vilket gav dem en *låg* eller *låg-medelhög studie kvalitet*, redovisade i bilaga 1. I tabell 3 redovisas information om de två studier som inkluderades för evidensgradering.

Tabell 3. Presentation av inkluderade studier i GRADE.

| Författare, år, referens, land | Studiedesign | Studiepopulation | Interventioner | Studiekvalitet |
|---|---------------------|---|--|----------------|
| <p>Guerrero-Romero et al. (2015) (36)</p> <p>“Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial”</p> | RCT Double-blind | <p>Hypomagnesemi (≤ 1.8 mg/dL) och nydiagnostiserad prediabetes (IFG) n: 133 (116) Kvinnor/män: - Åldersspann: 30-65 år Medelålder: -</p> <p>I: n = 66 (59) Medelålder: 42.5 ± 9.5 år Kvinnor/män: - Baslinje HOMA_{IR}: 4.0 ± 2.8</p> <p>K: n = 67 (57) Medelålder: 43.3 ± 8.0 år Kvinnor/män: - Baslinje HOMA_{IR}: 4.0 ± 1.9</p> | <p>I: 382 mg/d Mg</p> <p>K: 30 ml NaHCO₃ 0,1 % (Placebolösning)</p> <p>Båda grupperna fick samma kostråd & råd om fysisk aktivitet</p> <p>Studiens längd: 4 månader</p> | Hög |
| <p>Rodriguez-Moran & Guerrero-Romero (2014) (33)</p> <p>“Oral magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal-weight individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial”</p> | RCT Double-blind | <p>Metabolically Obese, Normal Weight individuals (MONW) med hypomagnesemi. n: 49 (47) Kvinnor/män: (31/16) Åldersspann: 20-60 år Medelålder: -</p> <p>I: n= 25 (24) Medelålder: 31.9 år Kvinnor/män: 16/8 Baslinje HOMA_{IR}: 4.0 ± 0.7</p> <p>K: n= 24 (23) Medelålder: 39.5 år Kvinnor/män: 15/8 Baslinje HOMA_{IR}: 3.9 ± 0.8</p> | <p>I: 382 mg/d MG</p> <p>K: 30 ml Placebolösning</p> <p>Båda grupperna fick därutöver samma kostråd & råd om fysisk aktivitet</p> <p>Studiens längd: 4 månader</p> | Hög |

n = antal (antal som fullföljt), I = intervention, K = kontroll

Beskrivning av inkluderade fulltextartiklar

Guerrero-Romero et al., 2015 (36)

Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial

Syfte: Undersöka effektiviteten av oral magnesiumsupplementering för sänkning av blodglukosnivåer hos vuxna med prediabetes och hypomagnesemi.

Studiepopulation: 133 personer med nydiagnostiserad prediabetes randomiserades för studien. Män och icke-gravida kvinnor med nydiagnostiserad IFG var behöriga att ingå i studien. Exklusionskriterier var förekomst av kronisk diarré, ett alkoholintag på mer än 30 g/dag, rökning, högt blodtryck, diagnostiserad kronisk sjukdom, diuretisk medicinering och intag av andra supplement. Personer med ett OGTT-resultat på ≥ 11.1 mmol/L och serum-magnesiumnivå ≥ 1.8 mg/dL (motsvarande cirka 0.74 mmol/L) blev även exkluderade. Inga signifikanta skillnader fanns mellan grupperna vid baslinjen gällande antropometriska och biokemiska variabler.

Baslinje HOMA_{IR}: Intervention: 4.0, Kontroll: 4.0

Design av intervention: Deltagarna randomiserades i en dator till antingen interventionsgruppen att inta 30 mL MgCl₂ 5% lösning (382 mg magnesium totalt) som en singeldos per dag, eller till kontrollgrupp att inta 30 mL NaHCO₃ 0.1% lösning som en singeldos per dag under fyra månaders tid. Deltagarna i båda grupperna råddes att följa en kost bestående av 55% kolhydrater, 25% fett och 20% protein per dag, baserat på ett dagligt intag av 30 kcal/kg av den ideala kroppsvikten. De uppmanades även att utföra någon form av fysisk aktivitet om 30 minuter minst tre gånger per vecka. Följsamhet kontrollerades genom intervjuer och mätning av antalet oanvända lösningar (intervention och placebo) samt förändringar i deltagarnas serum magnesiumnivåer. Både deltagarna och personalen som bedömde resultatet var blindade för grupp fördelning.

Huvudresultat: 116 deltagare fullföljde studien. Bortfall vid uppföljning, tillbakadragning av samtycke eller flytt under studiens gång gav totalt ett bortfall på 17 personer (sju från intervention, tio från kontroll). Hos interventionsgruppen som intog magnesium sågs en signifikant ($p=0.04$) minskning av HOMA_{IR} jämfört med kontrollgruppen vid studiens slut. Det sågs även en signifikant ($p<0.0005$) intern skillnad på HOMA_{IR} från studiens start till slut inom interventionsgruppen. Denna skillnad syntes ej hos kontrollgruppen.

Erhållen studiekvalitet: I kvalitetsgranskningen fick studien låg risk för bias i alla avsnitt utom "Bortfallsbias" och "Rapporteringsbias", där den fick medelhög risk. Bortfallet var 13 % vilket räknas som måttligt. Eftersom avsnittet för rapporteringsbias drogs ner på grund av att ett studieprotokoll inte kunde hittas, bedömdes detta inte vara av en allvarlighetsgrad som motiverade till att ge måttlig risk för bias i den totala bedömningen av kvalitén för studien. Den sammanfattande bedömningen blev därför slutligen *Låg risk för bias* och *Hög studiekvalitet*.

Rodriguez-Moran & Guerrero-Romero, 2014 (33)

Oral magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal-weight individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial

Syfte: Undersöka effekten av magnesiumsupplementering på förbättring av metabol profil och blodtryck hos metabolt obesa, normalviktiga individer (MONW).

Studiepopulation: 49 metabolt obesa normalviktiga individer (medel HOMA_{IR} >3) med hypomagnesemi deltog i studien. Deltagarna var män och icke-gravida kvinnor inom åldrarna 20-60 år. Exklusionskriterierna var BMI ≥ 25 , rökning, alkoholintag, akut eller kronisk sjukdom, nydiagnostiserad diabetes eller användning av annan supplementering. Inga signifikanta skillnader fanns mellan grupperna vid baslinjen gällande antropometriska och biokemiska variabler.

Baslinje HOMA_{IR}: Intervention: 4.0, Kontroll: 3.9

Design av intervention: Deltagarna blev slumpmässigt indelade i två grupper. Interventionsgruppen fick dagligen 30 mL MgCl₂ 5% lösning (382 mg magnesium totalt) under 4

månaders tid. Kontrollgruppen fick 30 ml placebolösning. Utöver supplementeringen fick båda grupperna rådet att följa en kost med 40 E% kolhydrater, 40 E% fett och 20 E% proteiner samt utöva någon form av fysisk aktivitet minst 30 minuter tre gånger i veckan.

Huvudresultat: 47 av 49 deltagare fullföljde studien. Avhoppen var jämnt fördelade mellan grupperna. Vid slutet av studien sågs en signifikant sänkning av HOMA_{IR} i interventionsgruppen, både inom gruppen från baseline (< 0.05), och i jämförelse med kontrollgruppen (p < 0.0005).

Antalet med HOMA_{IR} värde >3 vid slutet av studien var 2 av totalt 24 deltagare (8.3%) i interventionsgruppen och 19 av totalt 23 deltagare (82.6%) i kontrollgruppen.

Erhållen studiekvalitet: I kvalitetsgranskningen fick studien låg risk för bias i alla avsnitt förutom "Rapporteringsbias" där den fick medelhög risk, på grund av att ett studieprotokoll inte kunde hittas. Detta blev inte avgörande för den slutgiltiga bedömningen av studien som blev *Låg risk för bias* och *Hög studiekvalitet*.

Tabell 4. Beskrivning av resultat för effektmåttet HOMA_{IR}.

| | Effekt i interventionsgrupp, I (Δ) | Effekt i kontrollgrupp, K (Δ) | Interventionseffekt (ΔI minus ΔK) | P-värde för differens |
|--|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Guerrero-Romero et al., 2015, Mexiko (36) | - 1.61 ± 0.6 | + 0.5 ± 2.1 | - 2.1 | 0.04 |
| Rodriguez-Moran & Guerrero-Romero, 2014, Mexiko (33) | - 1.9 | - 0.4 | - 1.5 | < 0.0001 |

Evidensgradering

Det finns måttligt (+++) vetenskapligt underlag för oral magnesiumsupplementerings sänkande effekt på utfallsmåttet HOMA_{IR}. De två ingående studierna i GRADE-bedömningen var RCT-studier vilket gjorde att bedömningen utgick från hög (++++) evidensstyrka. Begränsningarna i risk för bias berodde på bristande rapportering i båda studierna samt ett måttligt bortfall på 13 % i en av studierna. Överensstämmelsen mellan studierna hade inga problem, då det var samstämmighet i interventionseffekten. Överförbarheten bedömdes vara utan osäkerhet. Eftersom studierna hade samma författare fanns det vissa problem med publikationsbias. Summan av smärre brister sänkte evidensstyrkan med ett + (tabell 5).

Tabell 5. Evidensstyrka utifrån sammanvägd bedömning enligt GRADE.

| | HOMA _{IR} |
|---------------------------|-------------------------|
| Antal studier: | 2 |
| Risk för bias: | Vissa begränsningar (?) |
| Överensstämmelse: | Inga problem (0) |
| Överförbarhet: | Ingen osäkerhet (0) |
| Precision: | Inga problem (0) |
| Publikationsbias: | Vissa problem (?) |
| Summan av smärre brister: | Ja (-1) |
| Evidensstyrka: | Måttlig (+++) |

Diskussion

I denna översiktsartikel har två studier identifierats. Slutsatsen är att magnesiumsupplement troligen har en sänkande effekt på HOMA_{IR} hos personer med insulinresistens med måttligt hög evidensstyrka (+++). Hypomagnesemi sågs hos studiepopulationen i båda de inkluderade studierna. Detta resultat överensstämmer med tidigare översiktsartiklars slutsatser om att magnesiumsupplement har en positiv effekt på parametrar för insulinresistens (11, 12), HOMA_{IR} inkluderat. Båda studierna (36, 33) visade signifikanta ($p = 0.04$ respektive $p < 0.0001$) skillnader mellan interventions- och kontrollgrupp från baslinjen till studiens slut. Inga skillnader gällande effektmåttet gick att se vid baslinjen mellan grupperna vilket innebär att behandlingseffekten skulle kunna förklaras av interventionen.

Metoddiskussion

Denna översiktsartikel har styrkor i att den är skriven av två författare. Med två författare som genomför en litteratursökning blir den grundligare och risken för att missa relevanta studier minskar. Även vid kvalitetsgranskningen av studier, som kan innefatta vissa otydligheter, är det en fördel att utförandet gjorts av två oberoende personer följt av diskussion före beslut om studiekvalitet har tagits. Ytterligare styrka ligger i att de slutgiltiga besluten har diskuterats med handledaren.

Under litteratursökningen, i PubMed, användes både MeSH-termer och sökord i fritext. Detta för att bredda sökresultatet till att innehålla även studier som ännu inte tilldelats MeSH-termer, vilket är vanligt i nyare studier. Dessa var av stort intresse att fånga in i sökningen. Sökningarna i båda databaserna omfattade många synonymer till relevanta sökord för att samla upp alla möjliga artiklar av intresse, vilket breddade sökningen. Något att tillägga är att HOMA inte användes som sökord, då det vid tillfället inte stod klart vilket effektmått som var primärt för denna studie. Detta bör dock inte ha påverkat resultatet av litteratursökningen då de funna studier som använde sig av HOMA alla berörde områden som täcktes in av övriga sökord.

Val av effektmått kan diskuteras vidare då det påverkat vilka studier som hade kunnat inkluderas i denna översiktsartikel. Huruvida andra relevanta studier hade påverkat resultatet av

interventionens effekt på populationen, om andra eller fler effektmått hade använts för evidensgradering, är åter att undersöka. Vid läsning av artiklar i fulltext var HOMA dock det effektmått som blev relevant för frågeställningen, då inte klamp eller liknande hade använts i några studier. Det kan ändå i framtiden vara av intresse att inkludera fler effektmått för analys av liknande intervention och evidensgradering av dess effekt.

Den gräns som valdes som cut-off för HOMA_{IR} efter granskning av relevans av studier innebar att två studier (29, 30) inte togs med för kvalitetsgranskning på grund av för låga värden vid baslinje. Om en lägre gräns hade varit accepterbar hade dessa studier varit föremål för kvalitetsgranskningen och eventuell evidensgradering av effektmåttet. En inkludering av dessa hade kunnat påverka resultatet, då en av studierna (29) inte kunde påvisa en signifikant förändring i effektmåttet, samtidigt som den andra (30) överensstämmer med de inkluderade studiernas resultat. En inkludering av studierna hade dock även kunnat leda till att populationen breddats och fallit utanför ramarna för denna översiktsartikels syfte med avseende på för lågt HOMA_{IR}.

Ett beslut om att bara gå vidare med populationen prediabetes övervägdes för att utesluta inverkan av andra faktorer än magnesiumtillskottet och enbart analysera en population med liknande fysiska förutsättningar. Detta för att ge rättvisande och starkare evidens för interventionen, även om diabetes typ 2 inte var ett exklusionskriterie. Rodriguez-Moran & Guerrero-Romero (2003) exkluderades på annan grund men hade fallit av även denna anledning då populationen hade haft diabetes under många år. I enlighet med vad man vet om fortskridningen av insulinresistens så försämras den egna produktionen av insulin med tiden. Detta innebär att en person som haft diabetes typ 2 i många år i princip inte har någon egen insulinfrisättning, jämfört med någon med prediabetes eller som nyligen fått sin diabetesdiagnos (3). Under kvalitetsgranskningsprocessen kunde dessa två olika populationer urskiljas mellan studierna och som en följd av detta fick de olika interventioner; populationen med prediabetes fick endast magnesiumtillskott och personer som haft typ 2 diabetes i många år behandlades inledningsvis även med läkemedel för att öka insulinsekretionen.

Denna översiktsartikel har varit mindre generös med inklusionskriterier och haft en hårdare kvalitetsgranskning jämfört med tidigare översiktsartiklar (14, 15, 16, 17). Studier som haft olika sammansatta grupper vid baslinjen, och därför haft en interventionseffekt som delvis förklarats av detta, har bedömts ha låg kvalitet (18, 27, 28, 32). Dock har dessa studier inkluderats i tidigare översiktsartiklar. Där har studierna bedömts ha låg risk för bias, vilket skiljer denna analys från de tidigare. Den andra skillnaden är att tidigare översiktsartiklar inte har haft mätning av HOMA_{IR} som inklusionskriterie. De har även inkluderat en bredare population. Flera av de studier som exkluderats i denna översiktsartikel är därmed inkluderade i de tidigare. Detta kan bidra till skillnader i resultat och slutsatser, dels på grund av att det använts andra studier men även på grund av att de uttalat sig om andra utfallsmått. Detta tills trots kommer denna och tidigare systematiska översikter fram till samma slutsats, att magnesiumsupplement förbättrar insulinkänsligheten.

Till följd av kvalitetsgranskningen kom inte de nyare studierna (18, 19, 20) med i denna översiktsartikels sammanställning. Även om det ursprungligen var önskvärt att inkludera dessa för att få en uppdaterad översiktsartikel på ämnet, exkluderades de på grund av att de höll för låg kvalitet. Det kan dock ändå vara en begränsning att de inte inkluderades, men hög kvalitet prioriterades framför nyare forskning med låg kvalitet.

Som tidigare nämnts har tidigare översiktsartiklar inkluderat en bredare population i sina analyser, när denna översikt fokuserat på individer med insulinresistens baserat på effektmåttet HOMA_{IR}. Individer med graviditetsdiabetes, diabetes typ 1, samsjuklighet och ökad risk för diabetes typ 2

har varit inkluderade i tidigare översikter, vilket på många vis kan innebära att det finns faktorer som påverkar utfallet av en intervention. Exogen insulinbehandling vid diabetes typ 1 och fysiska faktorer vid graviditet och sjukdom kan i sig ha inverkan vid mätning av insulinresistens och dess variation över en interventionstid, vilket denna översiktsartikel med en snävare population ger minskad risk för. Tidigare analyser har även inkluderat populationer som delvis faller utom intresse för en slutsats av denna översiktsartikels frågeställning. Insulinresistens hos populationen har då inte varit fastställd och inkludering av artiklar har gjorts på andra grunder, vilket i sig leder till att slutsatser berör en annan population än i denna översiktsartikel.

För att få bort brus och heterogenitet har därför fokus i denna översiktsartikel varit snävare inklusionskriterier och hårdare kvalitetsgranskning än tidigare översiktsartiklar på relaterat område. Med utgångspunkten att hellre uttala sig säkrare i en smal fråga än osäkert grundat på en bredare design, resulterade metod och analys i diskuterade skillnader jämfört med tidigare översiktsartiklar.

Resultatdiskussion

Det kan finnas svårigheter i studiernas användning av $HOMA_{IR}$. Båda variablerna i ekvationen, fasteinsulin och fasteglukos, är föränderliga över kort tid. I en av de kvalitetsgranskade studierna som exkluderades (18) redovisades värden för $HOMA_{IR}$ före interventionen i två olika tabeller. En tabell beskrev baslinjevärden och en beskrev skillnaderna mellan grupperna före och efter interventionen. Mellan dessa medelvärden, som båda redovisade $HOMA_{IR}$ före interventionen, skiljde sig utfallet med 0,44 i kontrollgruppen och 1,46 i interventionsgruppen. Denna variation innan intervention kan vara problematisk då den inte skiljer sig mycket från den totala effekten som var -1,5 (33) respektive -2,5 (36) i de studier som använts för sammanvägning. För att få så tillförlitliga värden som möjligt är det en fördel att göra upprepade mätningar av $HOMA_{IR}$. Av vad som framgår i studierna som använts i sammanvägningen har det enbart gjorts en mätning vid baslinjen och en vid interventionens slut, vilket kan vara en svaghet.

Vid jämförelsen av effekt är det en fördel att studierna använt liknande intervention då det kan uteslutas att skillnader i resultatet beror på dos och kompletteringsform. Olika former av magnesium har använts i RCT-studierna som kvalitetsgranskades. Tillskott i form av magnesiumcitrat-kapslar (28), magnesiumkarbonat (25), kombinerad magnesiumtablett (oxid, glukonat, laktat) (18) och magnesiumklorid (33, 36) har använts i interventionsgrupperna. Preparaten skiljer sig i biotillgänglighet, då exempelvis magnesiumoxid visats ha lägre biotillgänglighet än magnesiumklorid, magnesiumlaktat och aspartat (42). Studierna i sammanvägningen har använt samma form och dos av magnesiumsupplementering. Båda interventionsgrupper har fått 30 ml av en $MgCl_2$ -lösning på 5%, vilket motsvarar 382 mg magnesium (33, 36).

Bedömning av relevant dos bör beaktas. I Rodrigues-Moran & Guerrero-Romero (2014) har författarna motiverat valet av dos med rekommenderad daglig mängd, 400 mg för män och 320 mg för kvinnor. Som tidigare nämnt är rekommenderad mängd enligt NNR 350 mg för män och 280 mg för kvinnor, vilket är något lägre än beskrivet i Rodrigues-Moran (2014). Något som kan diskuteras är ifall det är en accepterbar dos som använts i studierna då intaget i interventionen är över dessa gränser. Enligt The US Food and Nutrition Board ligger den övre gränsen för magnesiumtillskott på 350 mg/d (7). Interventionerna ligger något över detta (382 mg). Dock saknas en övre gräns, UL, för magnesiumintag i de Nordiska Näringsrekommendationerna. Baserat på observationer har EU Scientific Committee for Food beskrivit ett intag inom spannet 150-500 mg som acceptabelt (7), vilket interventionen faller inom. Med normal njurfunktion ger ett högre magnesiumintag på 0.5-5 g/dag inga negativa symtom utöver diarré. I Rodrigues-Moran & Guerrero-Romero (2014) hoppade en deltagare av på grund av biverkning i form av mild

diarré, bortsett från denna beskrevs inga fler fall av biverkningar. Eftersom det inte finns någon direkt samstämmighet för en övre gräns av magnesium är det oklart om interventionernas dos är accepterbar eller inte. I Guerrero-Romero et al. (2015) dokumenterades denna biverkning samt smärre magsmärtor hos 6 och 7.6 % av deltagarna i kontrollgrupp respektive interventionsgrupp. Eftersom det även sågs biverkningar i kontrollgruppen, och skillnaden inte var kraftig mellan grupperna, kan det även orsakats av något annat än magnesiumintaget.

Värt att notera är att hypomagnesemi förekom i båda sammanställda studiers populationer. Detta kan spela roll gällande resultatet och slutsatsen för denna översiktsartikel, då det inte går att säkert uttala sig om en annan population än den som studerats, det vill säga personer med både insulinresistens och hypomagnesemi. Om hypomagnesemi i sig har en avgörande inverkan på behandlingseffekt eller ej är oklart. Som tidigare nämnt är diabetes en vanlig orsak till hypomagnesemi (8), vilket innebär att låga serum-magnesiumnivåer är vanligt förekommande hos individer med insulinresistens och en slutsats därför troligen kan sägas gälla denna population generellt.

En styrka med studierna är att de hade bra power och ett urval som gav marginal för avhopp. I båda gjordes en beräkning av storleken på urvalet baserat på en statistisk power på 80%. För att med detta hitta en behandlingseffekt behövdes 20 patienter per grupp i Rodrigues-Moran & Guerrero-Romero (2014), som efter uppföljning hade 24 respektive 23 deltagare i grupperna. I Guerrero-Romero et al. (2015) krävdes 55 patienter per grupp, och studien hade efter uppföljning 59 respektive 57 deltagare per grupp. Denna styrka är även något som hade grund i kvalitetsgranskningen, där ett bortfall på 13% togs hänsyn till men stod inte för den större delen av den slutgiltiga bedömningen då studien hade bra power.

Rodríguez-Moran (2014) hade ett bortfall på två deltagare vilket motsvarar 4%, en som hoppade av på grund av biverkningar och en som inte fullföljde studien till uppföljning. Guerrero-Romero et al. (2015) hade ett bortfall på 13% och som tidigare nämnt "straffades" för detta under *Bortfallsbias*, då det räknas som ett måttligt bortfall enligt SBU (39). En analys kring orsakerna presenteras i studien - nio deltagare hoppade av på grund av biverkningar, fem deltagare fullföljde inte studien till uppföljning och tre deltagare drog tillbaka sitt medgivande. Antalet som hoppade av på grund av biverkningar kan tyckas vara något oroväckande. Dosen har tidigare diskuterats och att ett överskott av magnesium kan bidra till de biverkningar som rapporterats. Eventuellt kan en lägre dos ha gett ett annat resultat, då Guerrero-Romero (2015) skriver att biverkningen helt försvann hos deltagarna efter avslutad behandling. Det är dock oklart hur behandlingseffekten hade sett ut då. Något som också kan funderas över är varför antalet rapporterade biverkningar skiljde sig märkbart mellan studierna när dosen var densamma. Möjliga orsaker kan tänkas vara individuella skillnader i tolerans, eller att det fanns andra faktorer än just supplementeringen som spelade in.

Guerrero-Romero (2015) angav en god följsamhet på >85% i båda grupperna, vilket är en högre siffra än de 79% som har noterats vid en sammanställning av patienters följsamhet till oral nutritionell supplementering i randomiserade studier i vårdmiljö (43). Rodríguez-Moran & Guerrero-Romero (2014) angav inte följsamheten i sin studie. Om följsamheten hade speglat den som setts i vårdmiljö hade det möjligtvis kunnat påverka storleken av effekten, vilket kan vara något att ha i åtanke vid överföring av rekommendation till klinisk användning.

En styrka i studierna är att det föreligger låg risk för intressekonfliktbias gällande sponsring. Båda är sponsrade av kapital från Mexican Social Security Institute Foundation, en fond från Mexican Social Security Institute som är en statlig enhet som har hand om hälsovård och socialt skydd (44, 45). Det är även på denna institution som författarna arbetar under Biomedical Research Unit.

Forskningen görs för statens hälsovård och ger inte en direkt ekonomisk fördel till företag eller liknande, vilket ger styrka till resultaten.

Noteras kan att många studier exkluderades utifrån bedömning i samband med kvalitetsgranskningen, då höga krav ställdes på studiekvalitet för inkludering i evidensgradering. Om lägre krav eller andra kriterier hade ställts på studierna hade eventuellt antalet och urvalet av inkluderade artiklar för en slutsats sett annorlunda ut. Alla interventionseffekter i de exkluderade studierna påvisade signifikanta sänkningar av HOMA_{IR} förutom i Joris et al. (2017) där man såg en positiv interventionseffekt, dock icke signifikant. Det dominerande problemet var att majoriteten av dessa RCTs påvisade betydande olikheter mellan gruppernas HOMA_{IR}-värden vid baslinjen, därmed kunde behandlingseffekten förklaras av denna skillnad och vidare inte av interventionen. Dessutom kunde ett närmande mot medelvärdet (regression towards mean) påvisas mellan interventionsgrupper och kontrollgrupper i flera fall. Exkluderade studier påvisade således resultat i olika riktningar och kliniskt relevanta skillnader i HOMA_{IR} mellan grupper vid baslinje. Inkludering av dessa hade kunnat leda till en missvisande slutsats om effekten av magnesiumsupplementering på HOMA_{IR}, med hög risk för selektionsbias (olikartade grupper) och mindre samstämmighet i resultat av studierna.

Dou et al. (2016) som exkluderades på grund av avsaknad av analys mellan en interventionsgrupp och kontrollgrupp hade likartade grupper gällande HOMA_{IR} vid baslinjen. Då denna studie saknade den analys som krävdes för aktuell frågeställning går det inte att diskutera vidare påverkan av resultat om denna inkluderats.

Överförbarhet

Det finns möjligen begränsningar i att dra slutsatser i ett globalt perspektiv, då båda studierna är gjorda i staden Durango, Mexico. En snäv population kan göra att resultatet inte blir representativt för en större population globalt, eftersom det finns geografiska faktorer utöver interventionen som kan påverka utfallet. Kostvanor, matkultur och livsmedelsval ser annorlunda ut. Dock är interventionen i sig enkel att överföra. Magnesium i form av oral supplementering blir en mer systematisk intervention än i form av dietärt magnesium, eftersom intagsmängden blir lättare att mäta och få lika inom gruppen och överförbart globalt.

Även om populationerna i de sammanställda studierna endast innefattar personer med prediabetes kan man spekulera i huruvida resultatet är överförbart till en bredare population där manifest diabetes är inkluderat. Hade det funnits studier som uppfyllde kravet på hög studiekvalitet för denna översiktsartikel hade en utökad slutsats kunnat dras. Då ingen studie med hög kvalitet med denna population identifierades är det oklart hur interventionseffekten hade sett ut för individer med manifest diabetes typ 2 då det saknas vetenskapligt underlag av hög studiekvalitet.

Det finns en osäkerhet i att överföra studieresultaten till rekommendationer för klinisk användning då de är baserade på interventioner med magnesium i form av tillskott. Detta gör att det krävs en viss försiktighet i de råd man ger då det spelar roll vilken typ av tillskott man använder, det vill säga vilken form av magnesium man rekommenderar, eftersom det som tidigare nämnt ger ett varierande resultat.

Det kan vara önskvärt att i framtiden överföra studieresultaten till magnesiumintag i form av magnesiumrika livsmedel. Även detta kräver en försiktighet eftersom det inte är vad studierna undersökt. Detta är ett område som forskning i framtiden förhoppningsvis kan utreda närmare, för att stärka tidigare studiers slutsatser (11, 12). Ur ett hållbarhetsperspektiv är magnesiumrika livsmedel fördelaktigt, då det inkluderar främst vegetabiliska livsmedel. Ett högre intag av

fullkorn, bladgrönsaker och baljväxter bidrar till en kosthållning med lägre miljöpåverkan, om dessa intas istället för animaliska livsmedel. Det stämmer överens med de miljösmarta matval som Livsmedelsverket rekommenderar. Det är även en fördel att kunna rekommendera livsmedel istället för tillskott för att minska miljöpåverkan från framställning av tillskott, då livsmedel för med sig ett flertal fördelar. Ur ett jämförbart perspektiv hade det varit fördelaktigt att kunna rekommendera livsmedel framför tillskott, då en begränsad ekonomi har större utrymme för energigivande livsmedel snarare än kostsamma supplement utöver kostintaget. Gällande överförbarheten till individer med manifest diabetes typ 2 är en rekommendation kring livsmedel fördelaktigt och generellt oskadligt, även om det saknas vetenskapligt underlag för magnesiumtillskott. Den stora fördelen med att rekommendera magnesiumrika livsmedel är att det är samstämmigt med de kostråd som redan finns för god hälsa i allmänhet. Ett högre intag av gröna bladgrönsaker, baljväxter och fullkorn är även överensstämmande med existerande kostråd som verkar förebyggande för metabola sjukdomar, vilket är ett stort globalt problem som täcker in en större population och även inkluderar de som undersökts i denna översiktsartikel.

Slutsats

Det finns måttligt starkt (+++) vetenskapligt underlag för att oral supplementering av magnesium förbättrar insulinkänsligheten hos personer med insulinresistens. I framtiden är det av intresse att undersöka vidare frågeställningar kring vilken effekt magnesium har på insulinresistens.

Underlaget är baserat på en analys av en studiepopulation med hypomagnesemi. Det saknas vetenskapligt underlag av hög kvalitet för en slutsats gällande personer med manifest diabetes typ 2.

Referenser

1. About Diabetes: International Diabetes Federation; 2019 [Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
2. Metabolic Syndrome International Diabetes Federation 2006 [Available from: <https://www.idf.org/our-activities/advocacy-awareness/resources-and-tools/60:idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>.
3. Mulder H. Diabetes Mellitus - ett metabolt perspektiv: Studentlitteratur; 2012.
4. Definition and Diagnosis of Diabetes mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: World Health Organization, International Diabetes Federation; 2006 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43588/9241594934_eng.pdf?sequence=1.
5. Tara M, Wallace M, Jonathan C. Levy, MD and David R. Matthews, MD. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95.
6. Matthews DR HJ, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985.
7. Nordic Nutrition Recommendations: Nordic Council of Ministers; 2012.
8. Gröber U SJ, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015.
9. Jang Won Seo MDcaTJP, M.D. Magnesium Metabolism. *Electrolyte Blood Press*. 2008.
10. Y. Song KH, E. B. Levitan, J. E. Manson, S. Liu. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabetic Medicine*. 2006;23(10).
11. Jia-Yi Dong PX, Ka He and Li-Qiang Qin. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011.
12. Larsson SC WA. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2007.
13. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR Jr, He K. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care*. 2010.
14. Morais JBS SJ, de Alencar GRR, de Oliveira ARS, Cruz KJC, Marreiro DDN, Freitas BJESA, de Carvalho CMR, Martins MDCCE, Frota KMG. Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: A systematic review. *Nutrition*. 2017.
15. Verma H GR. Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*. 2017.
16. Simental-Mendía LE SA, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res*. 2016.
17. Veronese N W-FS, Luchini C, Solmi M, Sartore G, Sergi G, Manzato E, Barbagallo M, Maggi S, Stubbs B. Effect of magnesium supplementation on glucose metabolism in people with or at risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2016.
18. Elderawi WA, Naser IA, Taleb MH, Abutair AS. The effects of oral magnesium supplementation on glycemic response among type 2 diabetes patients. *Nutrients*. 2019;11(1).
19. Rodríguez-Moran M, Simental-Mendía LE, Gamboa-Gomez CI, Guerrero-Romero F. Oral Magnesium Supplementation and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Advances in chronic kidney disease*. 2018;25(3):261-6.
20. Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M, Bahmani F, Akbari H, Asemi Z. Magnesium Supplementation and the Effects on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biological trace element research*. 2018;181(2):207-15.
21. Tang Q LX, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*. 2015.
22. Asemi Z, Karamali M, Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F, Heidarzadeh Z, et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015;102(1):222-9.
23. De Lima ML, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 1998;21(5):682-6.
 24. de Valk HW, Verkaaik R, van Rijn HJ, Geerdink RA, Struyvenberg A. Oral magnesium supplementation in insulin-requiring Type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(6):503-7.
 25. Dou M, Ma Y, Ma AG, Han L, Song MM, Wang YG, et al. Combined chromium and magnesium decreases insulin resistance more effectively than either alone. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2016;25(4):747-53.
 26. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical trial. *European journal of clinical investigation*. 2011;41(4):405-10.
 27. Guerrero-Romero F, Tamez-Perez HE, González-González G, Salinas-Martínez AM, Montes-Villarreal J, Treviño-Ortiz JH, et al. Oral Magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes and Metabolism*. 2004;30(3 D):253-8.
 28. Joris PJ, Plat J, Bakker SJ, Mensink RP. Effects of long-term magnesium supplementation on endothelial function and cardiometabolic risk markers: A randomized controlled trial in overweight/obese adults. *Scientific reports*. 2017;7(1):106.
 29. Lee S, Park HK, Son SP, Lee CW, Kim IJ, Kim HJ. Effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and blood pressure in normo-magneseemic nondiabetic overweight Korean adults. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(11):781-8.
 30. Mooren FC, Kruger K, Volker K, Golf SW, Wadepuhl M, Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects - a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2011;13(3):281-4.
 31. Navarrete-Cortes A, Ble-Castillo JL, Guerrero-Romero F, Cordova-Uscanga R, Juarez-Rojop IE, Aguilar-Mariscal H, et al. No effect of magnesium supplementation on metabolic control and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with normomagnesemia. *Magnesium research*. 2014;27(2):48-56.
 32. 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(4):1147-52.
 33. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves the metabolic profile of metabolically obese, normal-weight individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Archives of medical research*. 2014;45(5):388-93.
 34. Simental-Mendia LE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation decreases C-reactive protein levels in subjects with prediabetes and hypomagnesemia: a clinical randomized double-blind placebo-controlled trial. *Archives of medical research*. 2014;45(4):325-30.
 35. Eibl NL, Kopp HP, Nowak HR, Schnack CJ, Hopmeier PG, Scherthaner G. Hypomagnesemia in type II diabetes: Effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes care*. 1995;18(2):188-92.
 36. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Rodríguez-Morán M. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes and Metabolism*. 2015;41(3):202-7.
 37. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Reyes-Romero MA, Guerrero-Romero F. No positive effect of oral magnesium supplementation in the decreases of inflammation in subjects with prediabetes: A pilot study. *Magnesium research*. 2012;25(3):140-6.
 38. SBU. Mall för bedömning av relevans. 2014.
 39. SBU. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier. 2014.
 40. Göteborgs Universitet. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. 2019.
 41. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten. En handbok 2017.
 42. Firoz M GM. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res* 2001.

43. Gary P.Hubbard ME, Anne Holdoway, Rebecca J.Stratton. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. Clinical Nutrition. 2012.
44. Gob.mx. Gobierno 2019 [Available from: <https://www.gob.mx/gobierno#dependencias>.
45. IMSS. Inicio 2019 [Available from: <http://www.imss.gob.mx/>].

Bilaga 1.

Tabell 6. Presentation av exkluderade studier

| Författare, år, referens, land | Studiedesign | Studiepopulation | Interventioner | Studiekvalitet |
|--|---------------------|--|--|----------------|
| Elderawi et al. (2019) (18) “The effects of oral magnesium supplementation on glycemic response among type 2 diabetes patients” | RCT | Nydiagnostiserad T2DM ≤ 1 år n: 42 (40) Kvinnor/män: (19/21) Åldersspann: 35-60 år Medelålder: - I: n = - (20) Medelålder: 51.15 ± 7.01 år Kvinnor/män: 10/10 Baslinje HOMA _{IR} : 6.2 K: n = - (20) Medelålder: 51.55 ± 8.29 år Kvinnor/män: 9/11 Baslinje HOMA _{IR} : 5.1 | I: 250 mg Mg/d K: Inget supplement Båda grupperna deltog i en veckas “stabiliserande fas” (diet) före interventionens start Båda grupperna fick samma kostråd Studiens längd: 3 månader | Låg |
| Joris et al. (2017) (28) “Effects of long-term magnesium supplementation on endothelial function and cardiometabolic risk markers: A randomized controlled trial in overweight/obese adults” | RCT Double-blind | Överviktiga och obesa män och postmenopausala kvinnor n: 52 (51) Kvinnor/män: 22/30 (22/29) Åldersspann: 45-70 år (Joris, 2016) Medelålder: 62 ± 6 I: n = - (26) Medelålder: 62 ± 5 (Joris, 2016) Kvinnor/män: (12/14) (Joris, 2016) Baslinje HOMA _{IR} : 3.2 K: n = - (25) Medelålder: 62 ± 6 (Joris, 2016) Kvinnor/män: (10/15) (Joris, 2016) Baslinje HOMA _{IR} : 4.0 | I: 350 mg Mg/d K: Placebo (stärkelse) Båda grupperna behöll sin habituella kost, fysiska aktivitetsnivå och alkoholkonsumtion Studiens längd: 24 veckor | Låg |

| | | | | |
|---|-------------------------|--|---|----------------------|
| <p>Dou et al. (2016) (25)</p> <p>“Combined chromium and magnesium decreases insulin resistance more effectively than either alone”</p> | <p>RCT Double-blind</p> | <p>Diagnostiserad insulinresistens n: 120 (119) Kvinnor/män: - Åldersspann: 45-59 år Medelålder: 54.8 år</p> <p>I: n = 30 (30) Medelålder: 54.8 ± 3.03 år Kvinnor/män: -</p> <p>K: n= 30 (30) Medelålder: 55.6 ± 3.36 år Kvinnor/män: -</p> | <p>1) Placebo 2) 160 µg/d Cr 3) 200 mg/d Mg 4) 160 µg/d Cr + 200 mg/d Mg</p> <p>Studiens längd: 3 månader</p> | <p>Låg- medelhög</p> |
| <p>Guerrero-Romero et al. (2004) (27)</p> <p>“Oral Magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial”</p> | <p>RCT Double-blind</p> | <p>Decreased magnesium levels (≤ 0.74) and insulin resistance ($HOMA_{IR} \geq 3.0$) n: 60 (60) Kvinnor/män: - Åldersspann: - Medelålder: -</p> <p>I: n = 30 (30) Medelålder: 43.0 ± 7.9 år Kvinnor/män: - Baslinje $HOMA_{IR}$: 4.6</p> <p>K: n = 30 (30) Medelålder: 42.2 ± 6.8 år Kvinnor/män: - Baslinje $HOMA_{IR}$: 5.2</p> | <p>I: 300 mg/d Mg K: Placebo</p> <p>Studiens längd: 12 veckor</p> | <p>Låg</p> |

| | | | | |
|---|-------------------------|--|---|-----------------------|
| <p>Rodriguez-Moran & Guerrero-Romero (2003) (32)</p> <p>“Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial”</p> | <p>RCT Double-blind</p> | <p>Diabetes Typ 2 n: 80 (63) Kvinnor/män: - Åldersspann: - Medelålder: -</p> <p>I: n= 40 (32) Medelålder: 59.7 ± 8.3 år Kvinnor/män: - Baslinje HOMA_{IR}: 4.3</p> <p>K: n= 40 (31) Medelålder: 54.1 ± 9.6 år Kvinnor/män: - Baslinje HOMA_{IR}: 4.7</p> | <p>I: 300 mg/d Mg K: Placebo</p> <p>Glibenclamide användes i båda grupperna, med individuell dosering för att uppnå glukoskontroll</p> <p>Studiens längd: 16 veckor</p> | <p>Låg - medelhög</p> |
|---|-------------------------|--|---|-----------------------|

n = antal (antal som fullföljt)

I = intervention

K = kontroll

Beskrivning av exkluderade fulltextartiklar

Elderawi et al. 2018/2019 (18)

The effects of oral magnesium supplementation on glycemc response among type 2 diabetes patients

Syfte: Undersöka effekten av att tillägga Magnesiumsupplement till den dagliga kosten hos diabetes typ 2-patienter.

Studiepopulation: 64 patienter med nydiagnostiserad typ 2 Diabetes Mellitus (≤ 1 år) i åldern 35-60 år rekryterades från privata endokrinologi-kliniker.

Baslinje HOMA_{IR}: Intervention: 6.2, Kontroll: 5.1

Design av intervention: Deltagarna randomiserades in i två grupper. Interventionsgruppen fick magnesiumsupplementering (magnesiumoxid, glukonat och laktat) i tre månader.

Kontrollgruppen fick inte något supplement under studiens gång. Båda grupperna fick kostråden att inta en hälsosam kost med ett intag av 5 serveringar frukt och grönt dagligen, baljväxter, nötter och fullkorn. Mindre än 5 % av det totala energiintaget fick komma från socker, och mindre än 30 E% fett. Mättade fett skulle bytas ut mot omättade samt saltintaget skulle begränsas till 5 g/dag. Båda grupperna fick veckovis uppföljning på plats, och blev kontaktade via telefon två gånger i veckan. De hade även en checklista för antal intagna tabletter för kontroll av följsamhet, som jämfördes med räkning av kvarstående tabletter.

Huvudresultat: 40 av 42 deltagare fullföljde studien, av dessa var 19 kvinnor och 21 män. En signifikant förbättring av HOMA-IR sågs hos deltagarna i interventionsgruppen, både inom gruppen från baseline ($p < 0.001$) och jämfört med kontrollgruppen ($p < 0.001$) vid studiens slut.

Erhållen studiekvalitet: Grupperna ej var lika sammansatta gällande baslinje HOMA_{IR}. Den fälldes för detta i "Selektionsbias" där den erhöll hög risk. Differensen vid start var 1.1 och behandlingseffekten blev 1.7, vilket innebär att 0.6 av behandlingseffekten skulle kunna förklaras av differensen mellan grupperna vid baslinjen. Den sammanfattade bedömning för systematiska fel blev hög och därför fick studien *Låg studiekvalitet*.

Joris et al., 2017 (28)

Effects of long-term magnesium supplementation on endothelial function and cardiometabolic risk markers: A randomized controlled trial in overweight/obese adults

Syfte: Undersöka effekten av magnesiumsupplement på endotel funktion och kardiometabola riskfaktorer.

Studiepopulation: 52 personer, varav 22 postmenopausala kvinnor (≥ 2 år efter senaste menstruation) och 30 män, med övervikt och lätt fetma (BMI 29.6 ± 2.8 kg/m²) och en medelålder på 62 ± 6 år deltog i den 24 veckor långa studien.

Baslinje HOMA_{IR}: Intervention: 3.2, Kontroll: 4.0

Design av intervention: Deltagarna randomiserades genom en dator till antingen interventionsgruppen att inta tre magnesiumkapslar per dag (350 mg magnesium totalt) eller placebogrupperna att inta placebokapslar varje dag under 24 veckor. Magnesium gavs i form av magnesiumcitratcomplex (Mg 16%) och placebo innehöll stärkelse (amylum solani/potatisstärkelse). Magnesiumcitrat valdes medvetet på grund av dess höga biotillgänglighet. Utdelade kapslar var numrerade för att blinda både deltagare och utredare.

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053384>). Under studiens gång höll deltagarna sina vanliga kostvanor, fysiska aktivitetsnivå och alkoholintag. Följsamhet mättes genom insamling av förpackningar och oanvända kapslar, vilket visade på en utmärkt följsamhet.

Huvudresultat: 51 av deltagarna, varav 22 kvinnor och 29 män, fullföljde studien. HOMA_{IR} skiljde sig inte efter oralt intag av magnesiumtillskott jämfört med placebo.

Erhållen studiekvalitet: Grupperna var inte lika sammansatta vid baslinjen för HOMA-IR och fick hög risk i avsnittet "Selektionsbias". Differensen vid start var 0.8 och behandlingseffekten blev 0.5, vilket gjorde att hela behandlingseffekten förklarades av gruppernas olika

sammansättning vid baslinjen. Sammanfattade bedömningen av risk för systematiska fel blev hög, och därför fick studien *Låg studiekvalitet*.

Dou et al., 2016 (25)

Combined chromium and magnesium decreases insulin resistance more effectively than either alone

Syfte: Undersöka om kombinerad supplementering med krom och magnesium har en större effekt på insulinresistens än enbart krom eller magnesium.

Studiepopulation: 120 deltagare från Qingdao (Kina) i åldrarna 45-59, medelålder 54.8 år, rekryterades till studien. Inklusionskriterier för studien var ett BMI > 24 kg/m² och ett IRI > 1.2. Exklusionskriterier var diabetes, hypermagnesemi, cancer, koronarsjukdom och all sjukdomsmedicinering.

Baslinje HOMA_{IR}: Intervention: 3.02, Kontroll: 3.09

Design av intervention: Samtliga deltagare fick råd att följa en socker- och fettlåg kost och promenera 6000 steg om dagen. De skulle även vara rökfria och undvika större mängder alkohol under studiens gång. Genom randomiserade numrering från en dator slumpades deltagarna till fyra grupper – placebo, kromsupplementering, magnesiumsupplementering och kombinerat krom och magnesium. Magnesiumgruppen fick 200 mg magnesium i form av magnesiumkarbonat. Interventionen pågick i 3 månader. Både deltagare och studieteamet var blindade för vilken behandling som gavs.

Huvudresultat: 119 av 120 deltagare fullföljde studien. Avhoppet var från gruppen med kombinerad supplementering som inte använts i denna översiktsartikel. Ingen signifikant förändring av HOMA-IR sågs hos deltagarna inom Mg-gruppen ($p = 0.633$).

Erhållen studiekvalitet: Studien genomgick kvalitetsgranskningen men exkluderades, då det upptäcktes att det inte fanns någon jämförelse mellan de relevanta grupperna (grupp 1 och 3). Det är därför inte möjligt att dra några slutsatser.

Guerrero-Romero et al., 2004 (27)

Oral Magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial

Syfte: Fastställa om oral magnesiumsupplementering med 2.5 g magnesiumklorid dagligen påverkar insulinkänsligheten hos icke-diabetiker.

Studiepopulation: 60 till synes friska individer uppfyllde inklusionskriterierna med både sänkt serum magnesiumnivå (≤ 0.74 mmol/l) och insulinresistens ($\text{HOMA}_{\text{IR}} \geq 3$) för den tre månader långa studien.

Baslinje HOMA_{IR}: Intervention: 4.6, Kontroll: 5.2

Design av intervention: Deltagarna randomiserades genom en dator till att i antingen interventionsgruppen inta 2.5 g MgCl₂-lösning (300 mg magnesium) eller i kontrollgruppen inta placebo under 12 veckors tid. Magnesiumklorid-lösningen som användes var 50 gr av MgCl₂ i 1000 ml lösning. Deltagarna i interventionsgruppen drack 50 ml av (5%) lösningen per dag, i fastande tillstånd vilket resulterade i ett intag på 2.5 g MgCl₂ per dag. Följsamhet till interventionen mättes genom intervjuer och mängd överbliven magnesiumlösning. Både deltagarna och personalen som bedömde resultatet var blindade för grupp fördelning.

Huvudresultat: Alla deltagare i randomiseringen fullföljde studien. Vid baseline fanns ett starkt oberoende samband mellan låg serum magnesiumnivå och förhöjt HOMA_{IR} (odds ratio 7.4, 95% KI 2.1-10.2, $p < 0.001$). En signifikant ($p < 0.01$) minskning av HOMA_{IR} sågs i interventionsgruppen vid studiens slut jämfört med kontrollgruppen. Man såg även en signifikant ($p < 0.05$) intern skillnad på HOMA_{IR} från start till slut på studien inom interventionsgruppen, denna skillnad syntes ej hos kontrollgruppen.

Erhållen studiekvalitet: Grupperna inte var lika sammansatta vid baslinjen för HOMA-IR och fick hög risk i avsnittet "Selektionsbias". Differensen var 0.6 och behandlingseffekten 2,1, vilket gjorde att en stor del av behandlingseffekten kunde förklaras av baslinjeskillnaden. Dessutom

hade de en oklar rapportering av data, då det var fler deltagare i resultattabellen än antalet som presenterats i metodavsnittet. Detta gav studien hög risk för bias i avsnittet "Rapporteringsbias". Den sammanfattande bedömningen blev därför *Låg studiekvalitet*.

Rodriguez-Moran & Guerrero-Romero, 2003 (32)

Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial

Syfte: Undersöka om magnesiumsupplementering förbättrar insulinkänsligheten och metabola kontrollen hos patienter med diabetes typ 2 med sänkta serumnivåer av magnesium.

Studiepopulation: Individer med diabetes typ 2 och sänkta serumnivåer av magnesium (≤ 74 mmol/l) inkluderades i studien. Medelåldern var 59.7 respektive 54.1 år i grupperna. Innan studiens start fick alla deltagare sin medicinering indragen. Efter tre månaders livsstilsintervention sattes Glibenclamide in för glukoskontroll. Individer som nådde blodglukosnivåer >16.7 mmol/l under livsstilsinterventionen fick påbörja medicinering och exkluderades i studien.

Baslinje HOMA_{IR}: Intervention: 4.3, Kontroll: 4.7

Design av intervention: Interventionsgruppen fick 50 ml MgCl₂-lösning (5 %) dagligen i 16 veckor (300 mg magnesium). Kontrollgruppen fick placebo. Varje månad kontrollerades följsamheten med personligt samtal, räkning av tabletter och mätning av kvarstående lösning.

Huvudresultat: 63 av 72 (80) deltagare fullföljde studien. Man såg en signifikant sänkning av HOMA-IR hos de individer som fått magnesiumsupplementering, både inom magnesiumgruppen ($p < 0.05$) och i jämförelse med kontrollgruppen ($p = 0.005$).

Erhållen studiekvalitet: I avsnittet för "Selektionsbias" fick studien hög risk eftersom grupperna skiljde sig åt vid baslinjen. Differensen vid baslinjen var 0,4 och effekten var 0.8, vilket gjorde att halva behandlingseffekten kunde förklaras av skillnaden. Studien fick den sammanfattande bedömningen hög risk för bias, vilket gav den *Låg studiekvalitet*.