

日本未病システム学会雑誌 *The Journal of Japan Mibyou System Association* Vol. 25, No. 2, pp. 22-30, 2019

## 生活習慣病発症要因としてのマグネシウムの重要性

横田 邦信

## 第25回日本未病システム学会学術総会

## ■ 教育講演3

## 生活習慣病発症要因としてのマグネシウムの重要性

横田 邦信

**Key words** Magnesium, Insulin resistance, Lifestyle related disease, Type 2 diabetes mellitus, Metabolic syndrome

## はじめに

マグネシウム（以下Mg）にはカルシウム（Ca）の蔭に長年隠れて来た負の歴史があり“*The Forgotten Mineral*（忘れられたミネラル）”とも言われている。しかし近年、健康維持・増進と長寿に不可欠な“アンチエイジングミネラル”としても漸く注目をされ、また食事性Mg摂取不足が生活習慣病の大きな発症要因のひとつとしても深く関わることも判明している。

本稿では、2型糖尿病およびメタボリックシンドローム（Mets）を中心にその発症要因としてのMgの重要性について述べる。

I. Mgとは<sup>1)</sup>

Mgは原子番号12番でアルミニウムより比重の小さい軽金属で、一般に炭酸Mgやドロマイド等の形で鉱石に含まれての産出が多い。しかし海水には塩化Mgの形で無尽蔵に存在し、その推定量はMgとして約1800兆トンと言われている。用途も、医薬品（制酸剤・緩下剤、抗子癆剤、抗不整脈剤等）、食品添加物、合金、化学肥料、生活用品、サプリメント等々と幅広い。

一方、ミネラルとしてのMgは必須ミネラル（16種）の内7種類の主要（多量とも言う）ミネラルのひとつで、生命活動の維持には必要不可欠である。ちなみにMgは漢字で金偏に美しい「鎂」と表記する。

## 1. 生体における主な存在部位

Mgは細胞内ではカリウム（K）に次いで多く存在する。ヒト（成人）の体内には約25g存在し、Mg全体の約60~

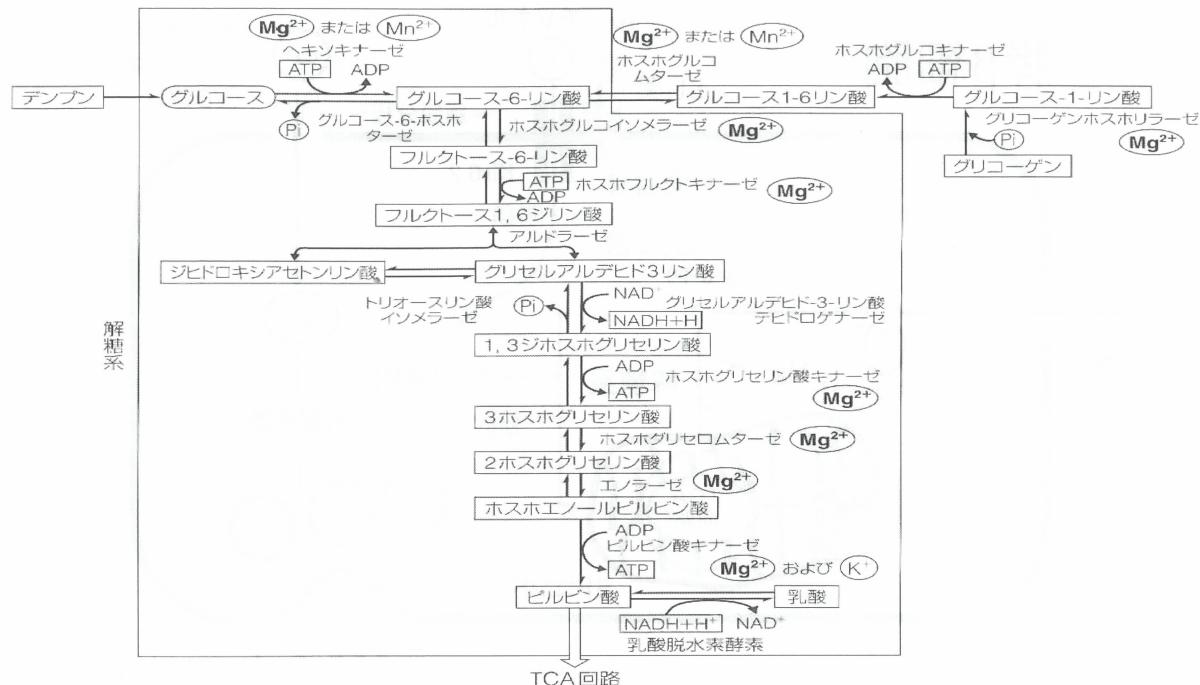
65%が骨・歯牙組織に、約25%が筋・神経組織に、残りはその他の軟部組織に存在する。一方、細胞外液には1%弱しか存在しない。生理活性はイオン化マグネシウム（iMg）があり、iMgは血清総Mgの約60%を占め、その他は蛋白と結合あるいはクエン酸、重炭酸、リン酸等と複合体を形成している。

## 2. 生体内における役割

Mgは極めて多彩な生理作用を有する。多数の酵素の活性化と維持に関与するが、その数は現在では600種類以上に及ぶ<sup>2)</sup>。Mg<sup>2+</sup>はATPと複合体を形成し、Ca<sup>2+</sup>-ATPase、Na<sup>+</sup>·K<sup>+</sup>-ATPase等と結合して細胞膜イオン輸送を促進し、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を適正に調節すると共に細胞内外のミネラルのバランスを制御する。こうした作用からMgは“天然のCa拮抗薬”と称されている<sup>3)</sup>。また、Mgは物質代謝、特に糖代謝の高エネルギー(ATP)产生過程で極めて重要である。さらに様々な物質代謝をはじめ、筋収縮・弛緩、神經興奮伝達、核酸合成、遺伝子情報伝達、ホルモン産生・分泌等においても重要な働きを担っている。

## i) 糖代謝（解糖系）におけるMgの関与（図1）

解糖の第一段階はブドウ糖がヘキソキナーゼによりグルコース-6-リン酸（G-6-P）になり、G-6-Pはさらにホスホグルコイソメラーゼによりフルクトース-6-リン酸（F-6-P）に変換され、その際にMgイオン（Mg<sup>2+</sup>）が関わる。以下、ピルビン酸を経てTCA回路に至るまでに計7種類の酵素の活性化にMg<sup>2+</sup>が必須である。また、TCA回路ではα-ケトグルタル酸キナーゼなどの活性化にもMg<sup>2+</sup>が関与し、糖代謝全過程で約10種類の酵素活性に関わる。



□ 図1 糖代謝（解糖系）における酵素とMgの作用部位 文献1)より引用

### ii) インスリン分泌に対するMgの関与（図2）

インスリン分泌は臍β細胞において、ブドウ糖刺激による糖輸送担体2（GLUT2）を介したブドウ糖の細胞内取り込みから始まる。取り込まれたブドウ糖が解糖系およびTCA回路で多量のATPを产生し、ATP/ADP比が上昇する。その結果、ATP感受性Kチャネルが閉鎖することで細胞膜が脱分極し、電位依存性Caチャネル（VDCC）が開口してCaイオン（Ca<sup>2+</sup>）が細胞内に流入する。そして細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇し、インスリン分泌顆粒が刺激されてインスリン分泌がおこる。この過程でのATP産生でMg<sup>2+</sup>が関わるためMg不足状態ではインスリン分泌低下を来す。なお、この事実は近年臨床栄養疫学的研究でも示されている<sup>4)</sup>。

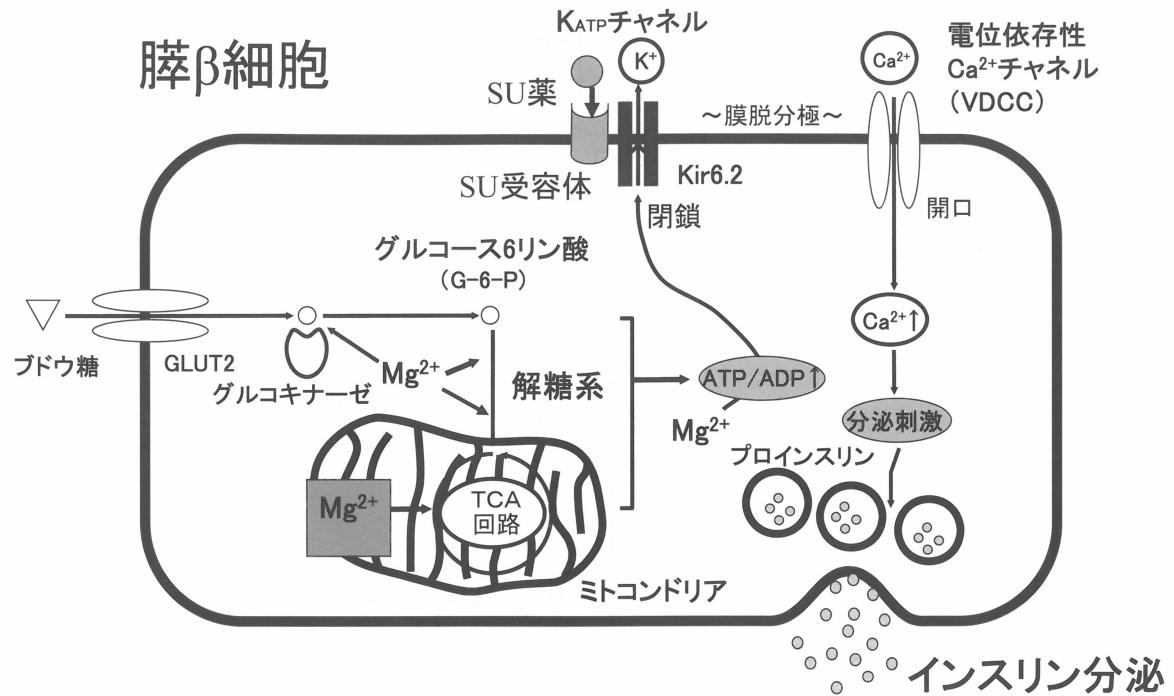
### iii) インスリン感受性に対するMgの関与（図3）

細胞の種類により異なるが、細胞外Mg<sup>2+</sup>はインスリン感受性細胞におけるインスリンの受容体結合への親和性を高める。インスリン作用の発現には、インスリンが特異的受容体に結合し受容体リン酸化が必要であるが、この受容体のβサブユニットの自己リン酸化反応にチロシンキナーゼ（TK）が関与し、細胞内Mg<sup>2+</sup>がそのリン酸化反応を促進する。一方、細胞内Mg<sup>2+</sup>はブドウ糖輸

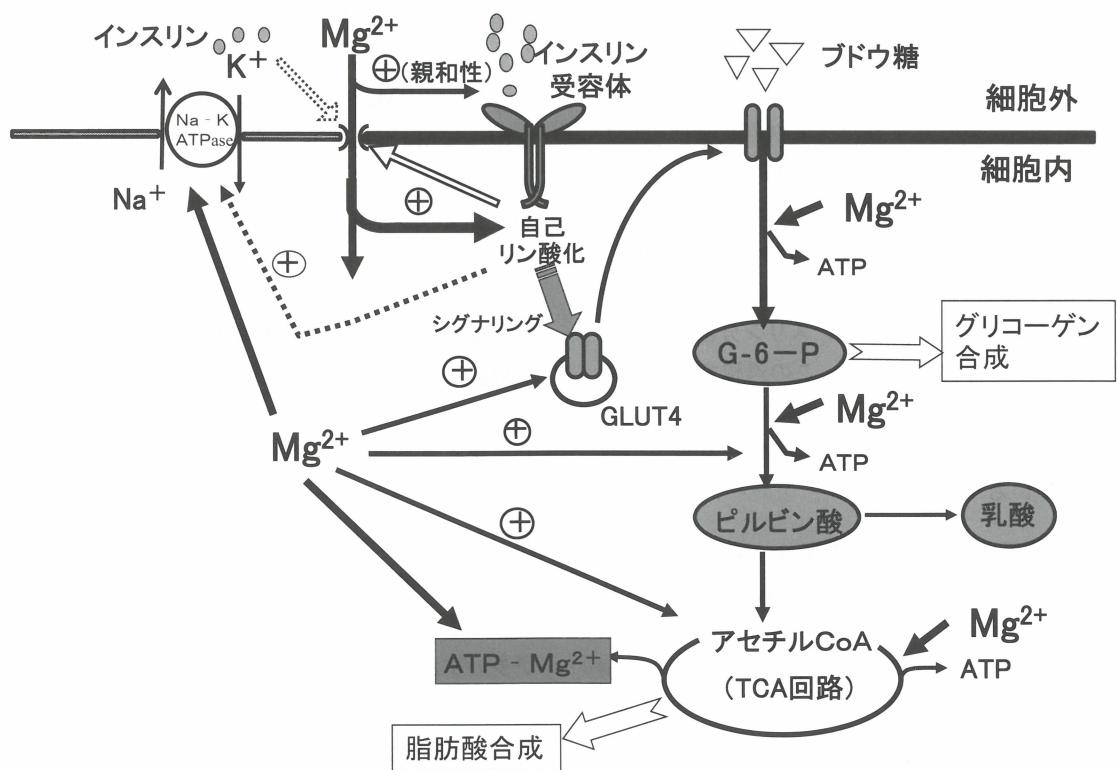
送担体4（GLUT4）の細胞膜面へのトランスポーテーションを促進してブドウ糖の細胞内取り込みを促進させる。また、細胞内Mg<sup>2+</sup>はブドウ糖輸送と酸化も促進する。したがってMg不足状態でインスリン抵抗性が惹起されるが、主体は自己リン酸化反応障害である。なお、Mg不足がインスリン抵抗性惹起要因のひとつであることも介入試験で示されている<sup>5)</sup>。

### 3. Mg不足と疾患の関係とその歴史

Mg不足と疾病との関係を最初に言及したのは小林純教授（岡山大学）である。彼は日本の多数の河川を調査し、アルカリ性の水（MgやCaの多い硬水）を常飲している地域では脳卒中の死亡率が低いことを1957年に世界で初めて報告した<sup>6)</sup>。この報告が発端となり、欧米で次々に追跡調査が行われ、水の硬度と循環器疾患（急性心筋梗塞）の死亡率との関係が報告された<sup>7)</sup>。結局、Mgが多い水が循環器疾患有病率の低下と関連することも明らかとなった<sup>8)</sup>。また、食事性CaとMgの摂取比率の上昇が虚血性心疾患による死亡率と正相関があることもその後明らかにされた<sup>9)</sup>。近年ではMg摂取量が多いと冠動脈や腹部大動脈の石灰化リスクの低下することも臨床栄



□ 図2 インスリン分泌に対するMgの関与



□ 図3 インスリン感受性に対するMgの関与

養疫学的研究で示され<sup>10)</sup>、さらに過剰なCaサプリメントの摂取によって心筋梗塞のリスクが31%上昇することもメタ解析で示された<sup>11)</sup>。したがって食事性CaとMgの摂取比率は、従来から望ましいとされて来た2:1の比率ではなく1.5~1:1程度が望ましいと考えられる。

#### 4. Mg摂取不足の現状と要因

戦後しばらくの間は一般家庭の食事は粗食であったが無意識の内に十分なMg摂取ができていた。しかしその頃に比し、戦後から現在に至るまで穀物（特に大麦・雑穀等）の摂取量が激減したこと、食物纖維と共に慢性的Mg不足（現代版“新型栄養失調”）に陥っており、これがMg摂取不足の第一の原因と考えられる（図5参照）。第二には塩田廃止（1972年）により“精製塩”が出現し、粗塩からのMg摂取がほぼ途絶えたこと。また、現代はミネラル豊富な海産物の摂取が減少し、肥沃な土壌で育った野菜類も少なく、精製穀物や加工食品の氾濫、脂肪摂取量の増加も原因と考えられる。さらに、日本の水は大方が軟水でありMg摂取源としては期待出来ない。その他、種々のストレスで尿中Mg排泄が亢進する。一方、飲酒により尿中Mg排泄が促進し、アルコール分解にも多量のMgが消費されることでMg不足に拍車が掛かる。以上の原因により慢性的Mg不足状態に陥っているが、現在の食事摂取基準（推奨量）に対するMgの充足率は30~49歳（男性）で69%と著しく低下しており、約130mg/日以上、同年齢層の女性で約80mg/日以上の摂取不足状態にある。

#### 5. Mg摂取不足が関与する病態/疾病

Mg摂取不足が関与する疾病/病態には2型糖尿病、Mets以外に、現在、以下のものが主に知られている。すなわち、高血圧、脂質異常症（高トリグリセリド（TG）血症、低HDL-C血症）、便秘症、こむら返り、歯周病、月経前症候群、片頭痛、尿路結石（磷酸Ca結石）、慢性疲労、微小循環障害（血小板凝集能亢進、赤血球変形能低下）、不整脈、骨粗鬆症、睡眠障害、免疫能低下、アトピー性皮膚炎、気管支喘息等々であり、さらに、新しい知見ではサイトカイン産生亢進、動脈硬化、悪性腫瘍（大腸・肺がん）、老化、妊娠悪阻、鬱病、長期記憶、アルツハイマー病等との関連も指摘されている。

#### 6. 血清Mg測定の現状と問題点

低Mg血症はしばしば臨床現場で遭遇するが、血清Mg測定する臨床医は残念ながら極わずかであるのが現実で

あり多くの低Mg血症が見逃されている。このことは既に古くから指摘のあるところである<sup>13)</sup>。また、現行の血清Mg基準値（1.8~2.6mg/dl：キシリジールブルー法）は、低Mg血症との関連が現在明らかな疾患・病態が含まれて数十年前に策定されたものであり、既述の疾患・病態を除外した完全健常者における基準値は2.2~2.8mg/dlであり、現行の一般的な基準値の特に下限が甘いことをわれわれが既に指摘した<sup>15)</sup>。しかしその後も再策定されず現在に至っている。

以上の現状と問題点があるが、結局、Mg不足は①無視すると危険、②見つけるのは困難、③修正は容易の3点に特徴付けられる。

## II. 糖尿病

### 1. 病態

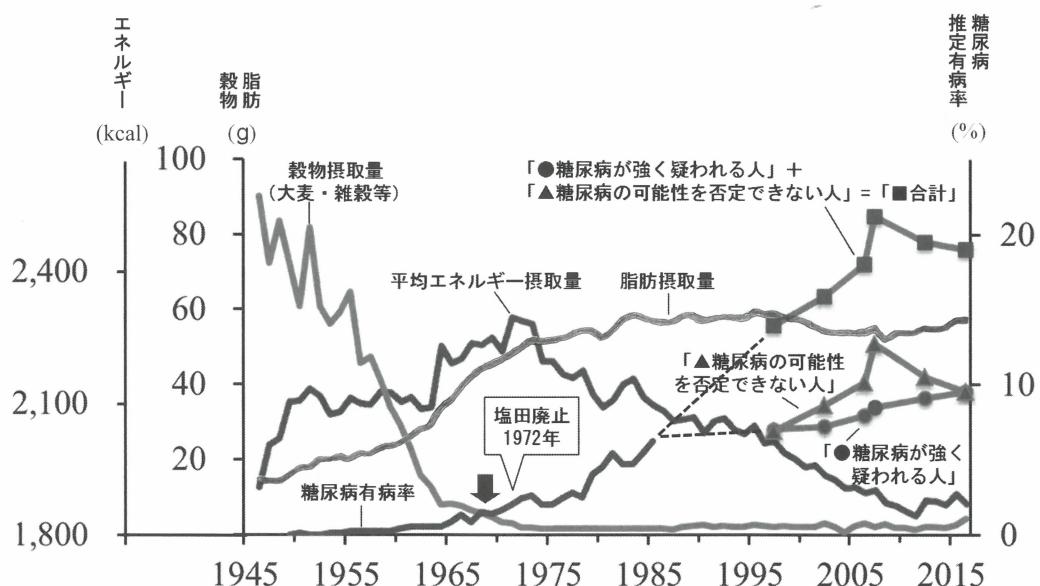
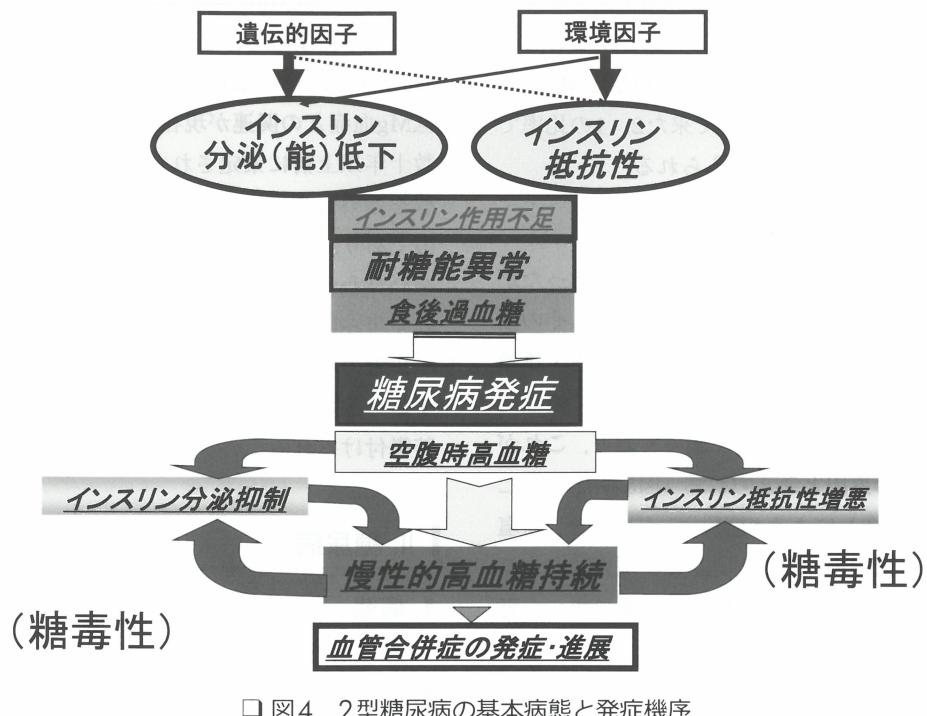
“糖尿病とは、インスリンの作用不足による慢性的高血糖状態を主徴とする代謝疾患群”と定義され、糖尿病全体の95%以上を2型糖尿病が占める。

2型糖尿病の基本病態（図4）にはインスリン分泌（能）低下とインスリン抵抗性の2つの因子が存在するが、日本人は前者の遺伝的素因が強く欧米人に比し分泌能が弱い。ここで何らかの要因で両因子のバランスが崩れるとインスリン作用不足が起こり耐糖能異常を来す。その初期は空腹時血糖値が正常であっても食後過血糖が認められる。この状態が放置されると次第に空腹時血糖値が上昇し糖尿病を発症して慢性的高血糖状態に陥る。さらに高血糖の持続はインスリン分泌（能）低下を助長し、同時にインスリン抵抗性も増悪する。これをブドウ糖毒性（glucose toxicity）と呼び、ここにブドウ糖毒性による悪循環が成立する。

インスリン抵抗性惹起要因として、一般に脂肪摂取量の増加と運動不足による肥満、ストレス等が定説で、さらに感染症、ステロイド等の薬剤、加齢等も要因として知られているが、受動喫煙<sup>14)</sup>、睡眠障害<sup>15)</sup>もインスリン抵抗性を惹起して糖尿病発症リスクを高めることが知られている。

### 2. わが国における戦後の2型糖尿病（推定）有病率と食生活の推移（図5）

戦後の糖尿病有病率（'50年～'85年の部分<sup>16)</sup>）は、'60年以降から徐々に増え始め、'97年以降の厚労省実態調査<sup>17)</sup>によると糖尿病（糖尿病が強く疑われる人）および予備



↓ は穀物摂取量が激減した時点と糖尿病有病率が増加し始めた時点とが一致する。

#### 出典

エネルギー、脂肪、大麦・雑穀等は厚生労働省「国民健康・栄養調査」[昭和21(1946)年～平成29(2017)年]から引用作図  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiouyou\\_chousa.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiouyou_chousa.html)

糖尿病推定有病率はGoto Y. Tohoku Journal of Experimental Medicine (1983)および厚生労働省の糖尿病実態調査報告(1997, 2002, 2006, 2007, 2012, 2016)から引用作図

総務省統計局「人口推計 総人口男女20歳以上(当該年の10月1日現在)」の性・年齢階級別の全国人口  
<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2016np/index.htm>

□ 図5 わが国における糖尿病推定有病率と食生活の推移 (1946～2017年)

軍（糖尿病の可能性を否定できない人）の有病率は明らかに増加している。一方、戦後の食生活の“半欧米化”的特徴は、①穀物（特に大麦・雑穀等）摂取量の激減 ②脂肪摂取量（特に動物性脂肪）の増加の2点に集約される。’65～’70年に掛けて従来Mgの主な摂取源であった穀物の摂取量が激減し現在も持続している。また、脂肪摂取量は戦後から増え始め’70年代には平均50g/日を超えたが、その後はほぼ横這いとなりやや減少傾向にすらある。また、平均エネルギー摂取量は’65年以降に一時増えた時期があるが’75年以降は着実に減少し、近年では終戦の時期とほぼ同程度にまで減少している。

### 3. 2型糖尿病の新たな発症要因（“Mg仮説”図6）

戦後わが国の2型糖尿病が激増した要因のひとつとして、従来から肥満は定説である。しかし日常臨床の現場では明らかな肥満を認めない糖尿病患者や糖尿病予備軍が多数存在することをしばしば経験するが、その理由を周知の要因だけで説明することには無理がある。そこで以下の点に注目した。すなわち元来食物纖維と共にMgの主な摂取源である穀物摂取量が激減した時期と糖尿病が増え始めた時期がほぼ一致する点に注目し、慢性的Mg摂

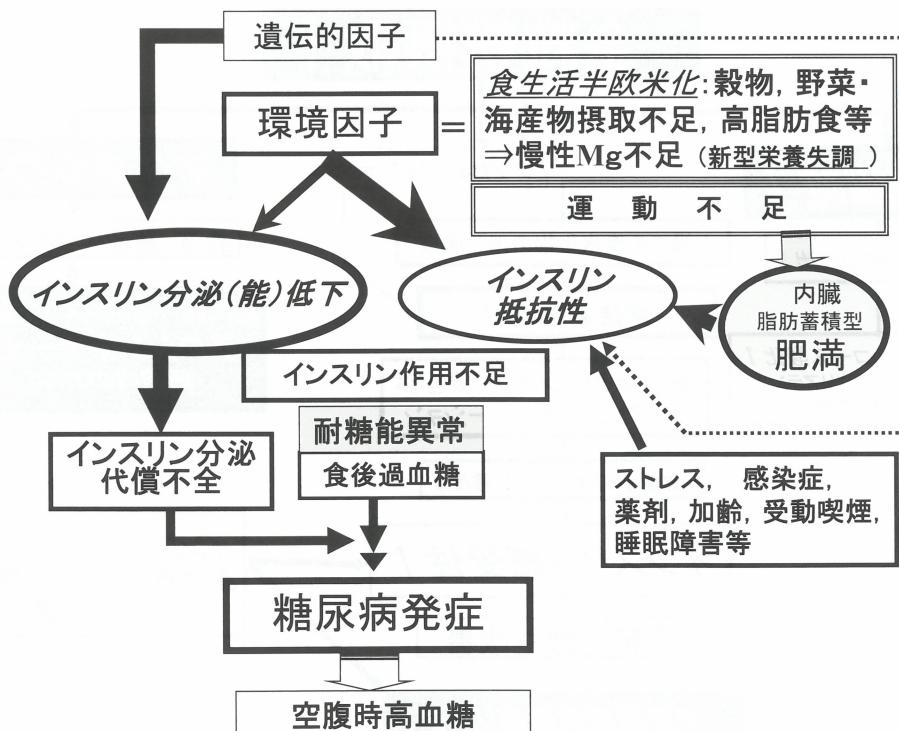
取不足に基づくインスリン抵抗性が糖尿病発症要因のひとつであるという“Mg仮説”を提唱した<sup>18)</sup>。

インスリン抵抗性が何らかの原因で惹起されても、代償性インスリン分泌が正常であれば耐糖能は維持される。しかし現代の日本人は慢性的Mg摂取不足に基づくインスリン抵抗性に対して、元々インスリン分泌（能）が弱いために、インスリン分泌代償不全に陥り容易に2型糖尿病を発症すると考えた。

### 4. 仮説の検証

#### i) 臨床栄養疫学的研究

食事性Mg摂取量が少ない群からの2型糖尿病発症が有意に多く、Mg摂取量が多いと発症リスクが10～20%（BMI≥25の女性の場合）低下する<sup>19-21)</sup>。LarsonらはMg摂取量と糖尿病発症頻度には負の相関があり、全粒穀物、豆類、緑食野菜等Mg含有の多い食品の摂取が発症リスクを軽減する可能性があるとメタ解析で示した<sup>22)</sup>。また、Schulzeらは食物纖維については、野菜・果物の纖維ではなく、全粒穀物の食物纖維およびMgを十分に摂ることが糖尿病発症リスクを約35%軽減することを前向き研究とメタ解析で示した<sup>23)</sup>。わが国におけるMg摂取不



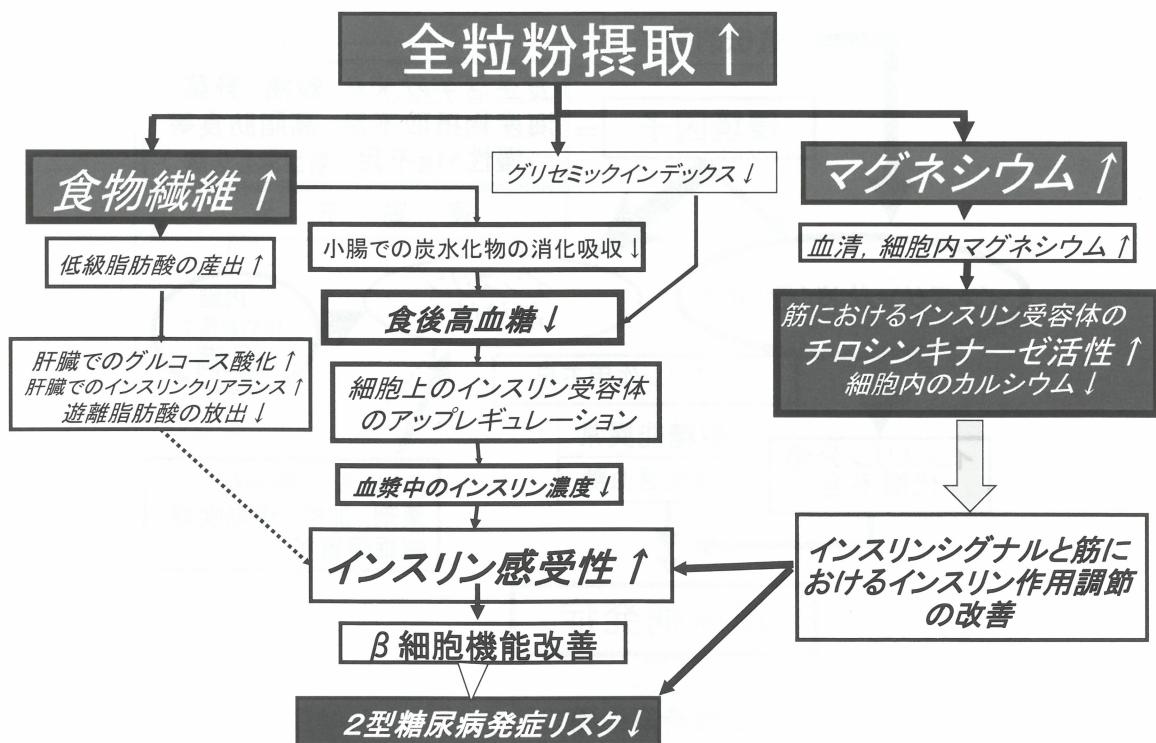
□ 図6 2型糖尿病の新たな発症要因（“Mg仮説”）

足の主要因は穀物摂取の激減であることに尽きるが、全粒粉は食物繊維と共にMgを豊富に含む食材であり、図7に示す如く全粒粉を十分に摂取することは、食物繊維とMgをしっかり摂ることになり、様々な機序を介してインスリン感受性を高めて2型糖尿病発症リスクを低下させるとMcKeownが総説で述べている<sup>24)</sup>。さらに、WHOの最終報告でも2型糖尿病におけるMg摂取の重要性とMg補充の有用性が多く論文を引用して明記されている<sup>25)</sup>。一方、わが国では、2010年にJACC研究グループがMg摂取量は日本人2型糖尿病発症リスクと関連し36~43% (BMI・年齢調整後) リスクが減ると報告した<sup>26)</sup>。さらに、2013年地域住民を対象とした久山町研究で同様の報告がなされた。すなわちMg摂取量の多い群ではインスリン抵抗性と炎症の改善を介して糖尿病リスクが37%低下し、Mg摂取量增加は、特にインスリン抵抗性、慢性炎症、飲酒習慣のある患者でその効果が強く、十分なMg摂取が糖尿病発症率の有意な防御因子であることを秦らが報告した<sup>27)</sup>。また、小西らは高山研究でMg摂取量の増加は女性で糖尿病発症リスクを50%低下させることを示唆すると2015年に報告した<sup>28)</sup>。さらに、われわれは食事性Mg (200mg/1000Kcal) で20年後の糖尿病発症リスク

が最大47%低下することを報告し<sup>29)</sup>、Mgを100mg/日多く摂る毎に発症リスクが14%低下することを示した<sup>30)</sup>。

## ii) Mg補充による介入研究

糖尿病患者を対象とした初めての介入試験は1998年のLimaらによるMg補充（酸化Mg）で、コントロール不良な2型糖尿病の血糖が改善するという無作為二重盲検比較試験 (DBT) である<sup>31)</sup>。その後、Rodríguez-MoránらがDBTで、Mg補充（塩化Mg）がインスリン感受性と血糖を改善すると報告した<sup>5)</sup>。われわれは軽症2型糖尿病患者を対象に天然濃縮Mg液 (MAG21) の補充によるインスリン抵抗性改善、降圧効果、高TG血症の改善効果を報告した<sup>32)</sup>。また、Guerrero-Romeroらはインスリン抵抗性を有し低Mg血症を呈する非糖尿病患者に対するDBTでMg補充（塩化Mg）によるインスリン抵抗性の改善を報告している<sup>33)</sup>。さらに2011年にも同様の患者に対して同じMg補充を行い、インスリン感受性ならびに膵β細胞の分泌機能をも改善することを報告した<sup>34)</sup>。そして2014年に彼らは経口Mg補充のコホート研究と臨床試験をレビューし、一般とハイリスク群への経口Mg補充は2型糖尿病予防に推奨されると結論付けた<sup>35)</sup>。



□ 図7 全粒粉摂取のインスリン感受性に及ぼす影響 文献24) より引用一部改変

以上の疫学的介入試験・メタ解析論文は“Mg仮説”を強く支持するエビデンスと言える。

### III. メタボリックシンドローム

#### 1. 本来の概念

わが国におけるMetsの定義は腹部肥満（必須項目）を基盤にしたインスリン抵抗性とされているが、1988年に**Reaven**が提唱したMetsの本来の概念(Syndrome X)<sup>36)</sup>には腹部肥満は含まれず、病態の根底（上流）にインスリン抵抗性が存在する。

#### 2. Mg不足とMetsの関係

Mg不足により、a) インスリン抵抗性が惹起、b) Mgは天然のCa拮抗薬であり血圧が上昇、c) リポ蛋白リバーゼ(LPL)活性の低下から高TG血症を来しMetsの構成因子が揃うことになる。**He**らは、若い時からMgを十分に摂取しているとMetsの発症リスクが最大31%低下することを2006年に報告した<sup>37)</sup>。また、Mgを100mg/日多く摂る毎に、Metsの発症リスクは17%減少することを2015年に**Dibaba**らが報告した<sup>38)</sup>。さらに、**Rodríguez-Morán**らはDBTによるMg（塩化Mg）補充介入試験で、降圧、高血糖と高TG血症の低下によってMetsが改善することを報告しており<sup>39)</sup>、Mgをしっかり摂ることがMetsの予防・改善に繋がることは明らかである。

#### おわりに

現代は無意識の内に食物繊維と共にMgの慢性的摂取不足（“新型栄養失調”）に陥っていることが2型糖尿病やMetsの新しい発症要因のひとつとして明らかになった。したがって日頃からMg摂取の重要性を認識し、わが国の伝統的な和の食材の良さを再評価し、Mgの十分な摂取を心掛けた“食育”が極めて重要である。Mgが世界の人々を救うことを願いつつ、今後、Mgに関する基礎的・臨床的研究が更に発展することを心から祈念する次第である。

なお、本稿の要旨は第25回日本未病システム学会の教育講演3で述べた。

#### \*文献

- 横田邦信：2型糖尿病発症—インスリン分泌とインスリン抵抗性へのマグネシウムの関与。In：門脇孝ほか、編。分子糖尿病学の進歩2006－基礎から臨床までー。p108-116、金原出版、東京、2006。

- De Baaij, J. H. F., Hoenderop, J. G. J., Bindels, R. J. M. et al. : Magnesium in Man : Implications for Health and Disease. *Physiol Rev* **95**:1-46, 2015. ; doi:10.1152/physrev.00012.2014.
- Iseri, L. T., French, J. H. : Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* **108**:188-193, 1984.
- Rodríguez-Morán, M., Guerrero-Romero, F. : Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia. *Diabetes metabolism Research and Reviews* **27**:590-596, 2011.
- Rodríguez-Morán, M., Guerrero-Romero, F. : Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: A double-blind controlled trial. *Diabetes Care* **26**:147-151, 2003.
- Kobayashi, J. : Geographical relationship between chemical nature of river water and death-rate from apoplexy. *Berichted Ohara Inst F* **11**:12-21, 1957.
- Schroeder, H. A. : Relationship between mortality from cardiovascular diseases and treated water supplies. *J AM A* **72**:1902-1908, 1960.
- Luoma, H., Helminen, S. K. J., Ranta, H. et al. : Relationships between the fluoride and magnesium concentrations in drinking water and some components in serum related to cardiovascular diseases in men from four rural districts in Finland. *Scand J clin Lab Invest* **32**:217-224, 1973.
- Karppanen, H., Pennanen, R., Passinen, L. : Minerals, coronary heart disease and sudden coronary death. *Adv Cardiol* **25**:9-24, 1978.
- Hruby, A., O'Donnell, C. J., Jacques, P. F. et al. : Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification. The Framingham Heart Study. *J Am College Cardiol* **7**:59-69, 2014.
- Bolland, M. J., Avenell, A., Baron, J. A. et al. : Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *Brit Med J* **341**:c3691, 2010.
- Ryan, M. F. : The role of magnesium in clinical biochemistry: an overview. *Ann Clin Biochem* **28**:19-26, 1991.
- 横田邦信、白石正孝、恩田威一ほか：健常者における血清総マグネシウム(Mg)基準値の妥当性に関する検討。*JJSMMgR* **26**:100-101, 2007.
- Hayashino, Y., Fukuhara, S., Okamura, T. et al. : A prospective study of passive smoking and risk of diabetes in a cohort of workers: the High-Risk and Population Strategy for occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) study. *Diabetes Care* **31**:732-734, 2008.
- Cappuccio, F. P., Strazzullo, P. et al. : Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **33**:414-420, 2010.

- 16) Goto, Y. : Epidemiological problems in diabetes mellitus. *Tohoku J exp Med* **141**(Suppl.):1-19, 1983.
- 17) 「国民健康・栄養調査結果の概要について」厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 報道発表資料（糖尿病実態調査報告：1997, 2002, 2007, 2012）
- 18) Yokota, K., Kato, M., Kato, N. et al. : Chronic dietary magnesium deficiency is strongly associated with incidence of type 2 diabetes among the Japanese (The “Mg hypothesis). Proceedings of 11th international magnesium symposium. *JJSMgR* **25**:pp102, 2006.
- 19) Lopez-Ridaura, R., Willett, W. C., Rimm, E. B. et al.: Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care* **27**:134-140, 2004.
- 20) Song, Y., Manson, J. E., Buring, J. et al.: Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* **27**:59-65, 2004.
- 21) Van Dam, R. M., Hu, F. B., Rosenberg, L. et al. : Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in U.S. black women. *Diabetes Care* **29**: 2238-2243, 2006.
- 22) Larsson, S. C., Wolk, A. : Magnesium intake and risk of type 2 diabetes. a meta-analysis. *J Intern Med* **262**:208-214, 2007.
- 23) Schulz, M. B., Schulz, M., Heidermann, C. et al. : Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* **167**:956-965, 2007.
- 24) McKeown, N. M. : Whole grain intake and insulin sensitivity: Evidence from observation studies. *Nutrition Reviews* **62**:286-291, 2004.
- 25) Contrive, J., Bartram, J. eds. Calcium and Magnesium in Drinking-water, Public health significance. World Health Organization, 2009.
- 26) Kirii, K., Iso, H., Date, C. et al.: Magnesium Intake and Risk of Self-Reported Type 2 Diabetes among Japanese. *J Am Coll Nutr* **29**:99-106, 2010.
- 27) Hata, A., Doi, Y., Ninomiya, T. et al. : Magnesium intake decreases type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabetic Medicine DOI: 10.1111/dme.12250*, 2013.
- 28) Konishi, K., Wada, K., Tamura, T. et al.: Dietary magnesium intake and the risk of diabetes in the Japanese community:results from the Takayama study. *Eur J Nutr* **56**:767-774, 2017.
- 29) Kim, D.J., Xun, P., Liu, K. et al. : Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes, *Diabetes Care* **33**:2604-2610, 2010.
- 30) Dong, J. Y., Xun, P., He, K. et al.: Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* **34**:2116-2122, 2011.
- 31) Lima, Maria de Lourdes, Cruz, T., Pousada, J. C. et al. : The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **21**: 682-686, 1998.
- 32) Yokota, K., Kato, M., Lister, F. et al. : Clinical efficacy of magnesium supplementation in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* **23**:506s-509s, 2004.
- 33) Guerrero-Romero, F., Tamez-Perez, H. E., Gonzalez-Gonzalez, G. et al.: Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity in non-diabetic subjects with insulin resistance. A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab* **30**:253-258, 2004.
- 34) Guerrero-Romero, F., Rodríguez-Morán, M. : Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical trial, *Eur J Clin Invest* **41**:405-410, 2011.
- 35) Guerrero-Romero, F., Rodríguez-Morán, M. : Oral magnesium supplementation: An adjuvant alternative to facing the worldwide challenge of type 2 diabetes?. *Cir Cir* **82**:242-248, 2014.
- 36) Reaven, C. M. : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* **37**:1495-1607, 1988.
- 37) He, K., Liu, K., Daviglus, M. L. et al. : Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* **113**:1675-1682, 2006.
- 38) Dibaba, D. T., Xun, P., Fly, A. D. et al.: Dietary magnesium intake and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* **31**:1301-1309, 2014.
- 39) Rodríguez-Morán, M., Simental-Mendía, L. E., Gamboa-Gómez, C. I., et al. : Oral Magnesium Supplementation and Metabolic Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Adv Chronic Kidney Dis* **25**:261-266, 2018. Doi:10.1053/j.ackd.2018.02.011.



