



## EFEK SUPLEMENTASI MAGNESIUM PADA KONTROL GLIKEMIK PADA PASIEN DIABETES TIPE II: *EVIDENCE-BASED CASE REPORT*

Consistania Ribuan<sup>✉1</sup>, Yohannessa Wulandari<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

[consistania.ribuan@gmail.com](mailto:consistania.ribuan@gmail.com)

### Abstrak

Diabetes merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas di dunia terutama di negara dengan penghasilan rendah dan menengah. Pada pasien diabetes melitus tipe II (DMT2) sering terjadi defisit magnesium terutama pada pasien dengan profil kontrol glikemik yang rendah. Magnesium merupakan ion yang esensial, merupakan kofaktor utama pada berbagai reaksi enzimatik termasuk untuk glikolisis. Magnesium juga terlibat pada regulasi sinyal insulin, ambilan glukosa oleh sel yang dimediasi oleh insulin, dan terlibat dalam sekresi insulin. Sehingga magnesium dapat memperbaiki kontrol glikemik pada pasien DMT2. Studi ini ingin mengetahui efek suplementasi magnesium oral pada kontrol glikemik pasien DMT2. Pencarian literatur dilakukan dengan advanced searching pada PubMed, Cochrane Library. Digunakan MeSH term dan penyaringan terhadap judul/abstrak dengan kriteria eligibilitas sebelum peninjauan jurnal. 6 artikel dipilih berdasarkan kriteria eligibilitas dan relevansi dengan pertanyaan klinis (PICO). Tiga review sistematis dan dua studi RCT menunjukkan suplementasi magnesium dapat memperbaiki kontrol glikemik pada pasien DMT2 secara signifikan. Sedangkan satu studi review sistematis menunjukkan penurunan gula darah puasa yang tidak signifikan, walaupun terjadi perbaikan HOMA-IR secara signifikan dan penurunan gula darah puasa lebih signifikan pada durasi suplementasi yang lebih panjang, serta kondisi hipomagnesemia. Suplementasi magnesium oral dapat memperbaiki kontrol glikemik pasien DMT2.

**Kata Kunci:** *Magnesium supplementation, glycemic control, diabetes mellitus type 2.*

### Abstract

Diabetes is one of the causes of morbidity and mortality in the world, especially in low- and middle-income countries. In patients with type II diabetes mellitus (T2DM), there is often a magnesium deficit, especially in patients with a low glycemic control profile. Magnesium is an essential ion, is the main cofactor in various enzymatic reactions including glycolysis. Magnesium is also involved in the regulation of insulin signaling, insulin-mediated uptake of glucose by cells, and is involved in insulin secretion. So that magnesium can improve glycemic control in T2DM patients. This study wanted to know the effect of oral magnesium supplementation on glycemic control of T2DM patients. Literature search is done by advanced searching on PubMed, Cochrane Library. Use of MeSH terms and screening of titles / abstracts with eligibility criteria before journal review. 6 articles were selected based on criteria of eligibility and relevance to clinical questions (PICO). Three systematic reviews and two RCT studies showed magnesium supplementation can significantly improve glycemic control in T2DM patients. While one systematic review study showed a decrease in fasting blood sugar that was not significant, although there was a significant improvement in HOMA-IR and a more significant decrease in fasting blood sugar with a longer duration of supplementation, as well as hypomagnesemia conditions. Oral magnesium supplementation may improve glycemic control of T2DM patients.

**Keywords:** *Magnesium supplementation, glycemic control, diabetes mellitus type 2.*

## PENDAHULUAN

Diabetes merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas di dunia terutama di negara dengan pengasalan rendah dan menengah. Berdasarkan International Diabetes Federation pada tahun 2019, terdapat 463 juta orang berusia 20-79 tahun menderita diabetes dan angka ini akan meningkat sampai 700 juta orang pada tahun 2045, dan terdapat 4,2 juta kematian yang disebabkan karena diabetes (Karuranga et al., 2019). Pada pasien diabetes melitus tipe 2 (DMT2) sering terjadi defisit magnesium terutama pada pasien dengan profil kontrol glikemik yang rendah, durasi penyakit yang lebih lama dan dengan adanya komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler kronis (Barbagallo, 2015). Hyassat dkk, menemukan 19% pasien DMT2 mengalami defisiensi Mg (Hyassat et al., 2014). Defisiensi magnesium pada DMT2 terjadi karena penurunan asupan magnesium dan/atau peningkatan kehilangan magnesium dari urin (Barbagallo, 2015; Sinha & Sen, 2014). Kondisi hiperglikemia dan resistensi insulin dapat meningkatkan ekskresi magnesium melalui urin (Barbagallo, 2015). Insulin terlibat dalam regulasi reabsorpsi  $Mg^{2+}$  melalui (*transient receptor potential channel melastin 6*) TRPM6 di ginjal, resistensi insulin menyebabkan *wasting*  $Mg^{2+}$  di urin (Gommers et al., 2016).

Magnesium merupakan ion yang esensial untuk keseimbangan energi, sintesis protein, stabilitas DNA. Normalnya serum  $Mg^{2+}$  dijaga dalam rentang 0,7-1,05 mmol/L (1,7 – 2,5 mg/dL) (Gommers et al., 2016). Kurangnya Mg memiliki dampak klinis, dimana Mg merupakan ko-faktor utama pada berbagai reaksi enzimatik termasuk enzim untuk glikolisis. Mg juga terlibat pada regulasi sinyal insulin, autofosforilasi reseptor insulin kinase, aksi pasca reseptorial dari insulin, ambilan glukosa oleh sel yang dimediasi oleh insulin melalui GLUT4, dan terlibat dalam sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas dimana magnesium meregulasi pelepasan kalsium dari retikulum endoplasmic kasar sebagai kofaktor dari CaATPase pada sel  $\beta$  pancreas (Barbagallo, 2015; Gommers et al., 2016). kondisi tersebut akan mengakibatkan penurunan utilisasi glukosa di sel, dan perburukan dari sensitivitas insulin pada pasien DMT2 (Barbagallo, 2015; Hidayat, 2017).

Suplementasi Mg pada pasien DMT2 dapat

bermanfaat pada profil glikemik pasien DMT2, meskipun hipotesis ini tidak ditemukan pada semua studi klinis. Suplementasi Mg dapat memperbaiki konsentrasi glikemik puasa, pascaprandial dan sensitivitas insulin. Studi oleh Rodriguez dkk, menyatakan subjek yang mendapatkan suplementasi magnesium oral memiliki konsentrasi Mg serum yang lebih tinggi ( $0,74 \pm 0,10$  vs  $0,65 \pm 0,07$  mmol/l,  $p=0,02$ ) dan indeks HOMA-IR yang lebih rendah ( $3,8 \pm 1,1$  vs  $5,0 \pm 1,3$ ,  $p=0,005$ ), kadar glukosa darah puasa yang lebih rendah ( $8,0 \pm 2,4$  vs  $10,3 \pm 2,1$  mmol/l,  $p=0,01$ ) dan HbA1c yang lebih rendah ( $8,0 \pm 2,4$  vs  $10,1 \pm 3,3\%$ ,  $p0,04$ ) dibandingkan kontrol (Rodriguez-Moran & Guerrero-Romero, 2003). Sedangkan studi oleh Navarrete-Cortes, dkk. Yang memberikan suplementasi 360 mg magnesium elemental selama tiga bulan pada pasien DMT2 dengan normomagnesemia tidak menyebabkan perubahan gula darah puasa, HbA1c, HOMA-IR yang signifikan (Navarrete-cortes et al., 2014).

Ny. YA, 51 tahun menderita diabetes melitus tipe 2 sejak 10 tahun yang lalu, rutin konsumsi metformin 3 x 500 mg, menolak untuk diberikan suntikan insulin di rumah. Pasien dirawat karena mual muntah hebat. Selama perawatan pasien mengalami gangguan elektrolit yaitu hyponatremia (Na 98 mEq/L), hipokalemia (kalium 1,8 mEq/L), hipoklorida (73 mEq/L), hipomagnesemia (Mg 1,2 mg/dL) dan dilakukan koreksi elektrolit. Gula darah sewaktu pasien berkisar antara 168 sampai 318 mg/dL dengan suntikan insulin Humalog® sesuai dengan *sliding scale* serta lantus® 20 unit malam hari. Pasien dikonsulkan oleh dokter spesialis penyakit dalam kepada dokter spesialis gizi klinik untuk membantu kontrol gula darah pasien secara nutrisi dan menanyakan apakah suplementasi magnesium dapat membantu mengontrol gula darah pasien ?

### Pertanyaan Klinis

- P : Pasien diabetes melitus tipe 2
- I : Suplementasi Magnesium oral
- C : Plasebo
- O : Kontrol glikemik

Pertanyaan klinis: apakah suplementasi magnesium dapat memperbaiki kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus tipe 2 ?

**METODE**

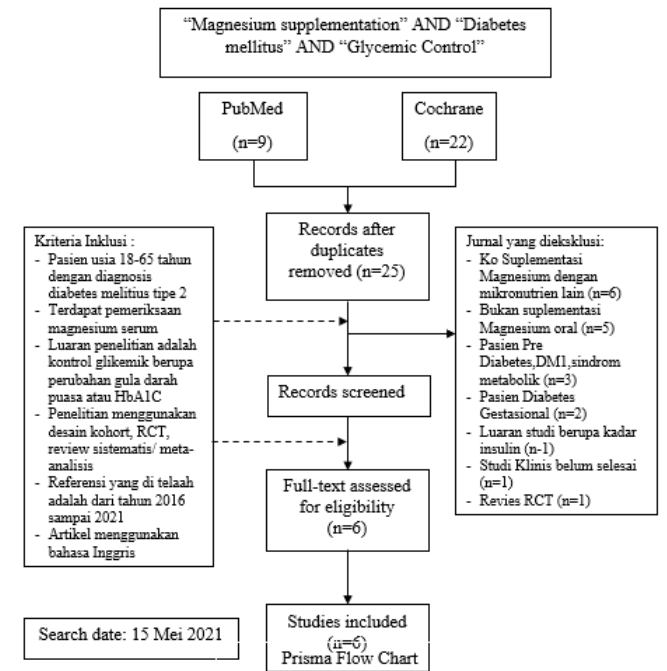
Pencarian literatur dilakukan dengan *advanced searching* menggunakan gabungan dari *MesH Terms* dan *Title/Abstract* pada *database Pubmed, Cochrane Library*. Pencarian dilakukan pada tanggal 10 Mei 2021. Kata kunci yang digunakan adalah diabetes melitus, suplementasi magnesium, gula darah puasa, kontrol glikemik. *Critical appraisal tools* dan penentuan *level of evidence* dibuat berdasarkan *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*.

**Kriteria Eligibilitas**

**Kriteria Inklusi**

1. Pasien usia 18-65 tahun dengan diagnosis diabetes melitus tipe 2
2. Terdapat pemeriksaan magnesium serum
3. Luaran penelitian adalah kontrol glikemik berupa perubahan gula darah puasa atau HbA1C atau HOMA-IR
4. Penelitian menggunakan desain RCT, review sistematis/ meta-analisis
5. Referensi yang di telaah adalah dari tahun 2016 sampai 2021
6. Artikel menggunakan bahasa Inggris

1. Penelitian yang tidak dilakukan pada manusia
2. Artikel tidak tersedia dalam *full text*



**Kriteria Eksklusi**

Database	Terminology	Hits	Eligible
PubMed	((diabetes mellitus[MeSH Terms]) AND (magnesium[MeSH Terms])) AND (blood glucose[MeSH Terms])	9	5
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	22	1
	#2 diabetes mellitus		
	#3 #1 or #2		
	#4 MeSH descriptor: [Magnesium] explode all trees		
	#5 magnesium supplementation		
	#6 #4 or #5		
	#7 MeSH descriptor: [Glycemic Control] explode all trees		
	#8 blood glucose		
	#9 #7 or #8		
	#10 #3 AND #6 AND #9		

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Karakteristik Studi**

Article by	Study Design	Characteristic of the population	Number of participant	Outcome	Key result	Comment
(Zhao et al., 2020)	Systematic review of RCT	Pasien dengan DM tipe 2 (>18 tahun) yang diberikan suplementasi magnesium (rata-rata durasi 11,8 minggu) dalam bentuk Mg pidolate, Mg lactate, citrate, Mg Chloride, Mg	1168 (n studi =26)	glucose metabolism ((fasting plasma glucose (FPG, mmol/L), glycosylated hemoglobin (HbA1c, %), 2-hour oral glucose tolerance test (2-h OGTT, mmol/ L), fasting insulin level (mIU/L),	Suplementasi Magnesium secara signifikan <b>menurunkan kadar gula darah puasa</b> (SMD, -0,32 [95% CI, -0,59 sampai 0,05]; p=0,021; n = 24 dengan <i>heterogeneity</i> (I2 = 83,8%; p < 0,001), <b>penurunan 2h-OGTT</b> (SMD, - 0,30 [95% CI, -0,58 sampai -0,02]; p= 0,034; n=4), tanpa <i>heterogeneity</i> (I2= 0,0;p=0,36), <b>penurunan kadar insulin puasa</b> (SMD, -0.17 [95% CI, -0.30 to	Mg supplementation significantly reduced FPG, 2-h OGTT, fasting insulin level, HOMA-IR, TG. Mg supplementation could also reduce both SBP and DBP

Article by	Study Design	Characteristic of the population	Number of participant	Outcome	Key result	Comment
		oxide, Mg aspartate Hcl, Mg sulfate, chelated Mg)		homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR), blood lipid level)	-0.04]; P = .009; n = 15), tanpa <i>heterogeneity</i> (I2 = 0.0; P = .549), <b>penurunan HOMA-IR</b> ((SMD, -0.41 [95% CI, -0.71 to -0.11]; P = .007; n = 13), dengan <i>heterogeneity</i> (I2 = 72.9%; P < .001).	
(Eldera wi et al., 2018)	RCT	Pasien yang telah terdiagnosis DMT2 lebih dari 1 tahun berusia 35 – 60 tahun, dengan kadar gula darah puasa diatas 126 mg/dL , dan dalam terapi antidiabetik, yang diberikan suplementasi magnesium elemental oral 250 mg/hari selama 3 bulan	46	Gula darah puasa, HbA1C, kadar insulin, HOMA.IR, dan C-peptide	Suplementasi magnesium elemental oral 250 mg/hari selama 3 bulan dapat <b>menurunkan gula darah puasa</b> (158,6 menjadi 148,5, p= 0,06), <b>memperbaiki HbA1C</b> (8.32 menjadi 7.96%, p < 0.001), <b>menurunkan kadar insulin</b> (15.56 menjadi 12.18 <sub>IU/mL</sub> , p < 0.001), <b>menurunkan C-peptide</b> (2.28 menjadi 1.90 ng/mL, p = 0.001), <b>menurunkan HOMA.IR</b> (6.16 menjadi 4.44, p < 0.001)	Suplementasi magnesium dapat menurunkan resistensi insulin dan memperbaiki indikator kontrol glikemik pada pasien DMT2
(Verma & Garg, 2017)	Systematic review of RCT	Pasien DMT2 dan risiko tinggi DMT2 usia ≥ 18 tahun yang diberikan supementasi Magnesium (organic dan inorganic ) selama minimal 1 bulan	1694 (n studi = 28)	Parameter kontrol glikemik Fasting plasma glucose (FPG), fasting plasma insulin (FPI), glycated haemoglobin (HbA1C), parameter metabolic laoin: total kolesterol (TC), HDL, LDL, TG, SBP and diastolic blood pressure (DBP)	Suplementasi Magnesium dapat <b>memperbaiki gula darah puasa</b> (WMD= -4,641 mg/dL, 95% CI= -7,602,-1,680, I <sup>2</sup> =83,3, p=0,002) secara signifikan, walaupun tidak ada perbaikan signifikan pada FPI (WMD= -0,48 <sub>μIU/ml</sub> , 95% CI= -1,462, 0,5, I <sup>2</sup> =57,7%, P=0,034), HbA1C (WMD=-0,001%, 95% CI= -0,132, 0,13, I <sup>2</sup> =-0,000, p=0,989)	Suplementasi magnesium dapat memberikan efek yang menguntungkan pada gula darah puasa dan pad apasien yang berisiko tinggi dapat menurunkan risiko terjadinya DMT2, penyakit kardiovaskuler
(Razza ghi et al., 2017)	RCT	Pasien DMT2 dengan ulkus kaki diabetik garde 3 yang diberikan suplementasi magnesium oxide 250 mg/hari selama 12 minggu	70	Parameter glukosa darah puasa, insulin serum, HbA1c, dan ukuran ulkus	Suplementasi magnesium dapat <b>menurunkan kadar gula darah puasa</b> (-45.4 ± 82.6 vs. -10.6 ± 53.7 mg/dl, p=0,04), <b>insulin serum</b> (-2.4 ± 5.6 vs. +1.5 ± 9.6 <sub>μIU/mL</sub> , P = 0.04), dan <b>HbA1c</b> (-0.7 ± 1.5 vs. -0.1 ± 0.4%, P = 0.03) , <b>ukuran ulkus</b> (p<0,05) secara signifikan	Suplementasi magnesium selama 12 minggu dengan ulkus kaki diabetes dapat menguntungkan yang dinilai dari penurunan ukuran ulkus, metabolisme glukosa.
(Veron ese et al.,	Systematic Review	Pasien dengan DMT2 menurut kriteria ADA	670 (n studi	Parameter glukose dan sensitivitas insulin (Gula	Suplementasi Magnesium <b>menurunkan gula darah puasa</b> (SMD=-0,40; 95% CI:-	Suplementasi magnesium memiliki

Article by	Study Design	Characteristic of the population	Number of participant	Outcome	Key result	Comment
2016)	of RCT	atau pasien dengan risiko DMT2 yang diberikan suplementasi magnesium oral	=16)	darah puasa, HbA1C, insulin, HOMA IR)	0,8 sampai -0,00, $p=0,049$ , $I^2=77%$ ), tidak ada perbaikan dalam HbA1C (SMD=0,11; 95% CI= - 0,32 sampai 0,09, $p=0,26$ )	bermanfaat dalam memperbaiki parameter gula darah pada pasien diabetes dan parameter insulin pada pasien berisiko DM dibandingkan placebo.
(Simental-Mend'ia Luis E et al., 2016)	Systematic Review of RCT	Pasien DMT2 dan non DMT2 yang diberikan suplementasi magnesium minimal 1 bulan sampai 6 bulan	1362 (n studi =21)	glucose and insulin-sensitivity parameters (Gula darah puasa, HbA1C, insulin, HOMA IR)	Tidak ada efek signifikan suplementasi magnesium pada <b>penurunan konsentrasi glukosa</b> [WMD]: -0.20 mmol/L, 95% CI: -0.45, 0.05, $p=0.119$ ; $I^2=84.61%$ . , <b>HbA1c</b> (WMD: 0.018 mmol/L, 95% CI: -0.10 sampai 0.13, $p=0.756$ ; $I^2=0%$ ; dan <b>insulin</b> (WMD: -2.22 mmol/L, 95% CI: -9.62 sampai 5.17, $p=0.556$ ; $I^2=44.98%$ , namun terdapat perbaikan signifikan pada HOMA-IR index (WMD: -0.67, 95% CI: -1.20, -0.14, $p=0.013$ ; $I^2=81.89%$ )  <b>Analisis subgroup Durasi lebih dari 4 bulan</b> WMD -0.73 95%CI -0,85 sampai -0,61 $p<0,001$ dan <b>kondisi hipomagnesemia</b> WMD -0,54 95%CI -0,60 sampai -0,28 $p<0,001$	Suplementasi magnesium lebih dari 4 bulan secara signifikan memperbaiki indeks HOMA-IR dan gula darah puasa pada pasien DMT2 dan non DMT2

### Kriteria validitas

Article	Study design	Number of patients	Randomization summary treatment and blinding comparable treatment	Domain determinant	Measurement of outcomes	Quality of evidence	Level of evidence
(Zhao et al., 2020)	+	+	+	+	+	Moderate to high but abundant	1A
(Elderawi et al., 2018)	+	+	+	?	+	moderate	2A
(Verma & Garg, 2017)	+	+	+	+	+	moderate	1A
(Razzaghi et al., 2017)	+	+	+	+	+	moderate	2A
(Veronese et al., 2016)	+	+	+	+	+	Moderate to high	1A
(Simental-Mend'ia Luis E et al., 2016)	+	+	+	+	+	Moderate to high	1A

**Kriteria Relevansi**

Article	Similarity Population	Similarity determinant/intervention/indicators	Score
(Zhao et al., 2020)	+	+	+
(Elderawi et al., 2018)	+	+	+
(Verma & Garg, 2017)	+	+	+
(Razzaghi et al., 2017)	+	+	+
(Veronese et al., 2016)	+	+	+
(Simental-Mend'ia Luis E et al., 2016)	+	+	+

**Hasil Dari Telaah Kritis**

Study	Number of Participant	Outcome	95% CI	P-value	Heterogeneity (I <sup>2</sup> )	
(Zhao et al., 2020)	1168 (n studi =16)	Penurunan gula darah puasa	SMD = -0,32	-0,59 sampai -0,05	0,021	83,8%
		Penurunan 2h-OGTT	SMD = -0,30	-0,58 sampai -0,02	0,034	0%
		Penurunan kadar insulin puasa	SMD = -0,17	-0,30 sampai -0,04	0,009	0%
		Penurunan HOMA-IR	SMD = -0,41	-0,71 sampai -0,11	0,007	79,2%
(Elderawi et al., 2018)	46	Penurunan gula darah puasa	158,6 menjadi 148,5 mg/dl		0,06	
		Penurunan HbA1c	8,32 menjadi 7,96%		<0,001	
		Penurunan HOMA-IR	6,16 menjadi 4,44		<0,001	
(Verma & Garg, 2017)	1694 (n studi 28)	Penurunan gula darah puasa	WMD = -4,641	-7,602 sampai -1,680	0,002	83,3
		Penurunan HbA1c	WMD = 0,001	-0,132 sampai 0,13	0,989	0
(Razzaghi et al., 2017)	70	Penurunan gula darah puasa	-45.4 ± 82.6 vs. -10.6 ± 53.7 mg/dl,		0,04	
		Penurunan HbA1c	-0.7 ± 1.5 vs. -0.1 ± 0.4%,		0,03	
(Veronese et al., 2016)	670 (n studi = 16)	Penurunan gula darah puasa	SMD = -0,40	-0,8 sampai 0	0,049	77%
		Penurunan HbA1c	SMD 0,09 = 0,11	-0,32 sampai 0,09	0,26	20%
(Simental-Mend'ia Luis E et al., 2016)	1362 (n studi =21)	Penurunan glukosa puasa	WMD = -0,2	-0,45 sampai 0,05	0,119	84,61%
		Analisis subgroup penurunan glukosa puasa durasi >4 bulan	WMD = -,073	-0,85 sampai -0,61	<0,001	
		Analisis subgroup penurunan glukosa puasa pada hipomagnesemia	WMD = -0,54	-0,60 sampai -0,28	<0,001	
		Penurunan HbA1c	WMD = 0,018	-0,1 sampai 0,13	0,756	0
		Penuruann HOMA-IR	WMD = -0,67	-0,12 sampai -0,14	0,013	81,89%

CI = confidence interval; HbA1c= hemoglobin A1c ; HOMA-IR = Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance ; I2 = Heterogenitas

Magnesium dengan bentuk aktifnya  $Mg^{2+}$  merupakan nutrisi esensial, dan merupakan kation divalen intraseluler ke-dua terbanyak (Feng et al., 2019). Magnesium terlibat dalam reaksi metabolik seperti produksi energi, glikolisis, dan sintesis asam nukleat dan protein (Feng et al., 2019; Zhao et al., 2020).  $Mg^{2+}$  berperan sebagai kofaktor untuk nukleotida adenin yang terlibat dalam glikolisis dan merupakan regulator dari berbagai enzim yang terlibat dalam glikolisis, dimana  $Mg^{2+}$ -ATP diperlukan untuk aktivitas hexokinase, fosfofruktokinase, helicase, piruvat kinase (Feng et al., 2019).

Pada pasien diabetes sering terjadi defisiensi magnesium (Hyassat et al., 2014). Magnesium mempengaruhi metabolisme glukosa dan insulin melalui aktivitas reseptor tirosin kinase insulin yang tergantung pada ikatan dengan dua ion  $Mg^{2+}$  (Zhao et al., 2020). Reseptor insulin terdiri dari subunit  $\alpha$  dan subunit  $\beta$ , pada saat berikatan dengan insulin, residu tirosin pada subunit  $\beta$  akan mengalami autofosforilasi yang akan mengaktifasi sinyal intraseluler yang kompleks dimana  $Mg^{2+}$  berperan sebagai kofaktor dari subunit reseptor insulin tersebut. (Feng et al., 2019) Magnesium juga dapat meningkatkan ekspresi gen GLUT4 sedangkan di hati,  $Mg^{2+}$  penting dalam regulasi dari enzim glukoneogenik seperti *glucose-6-phosphatase* (G6Pase) dan *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK). (Feng et al., 2019)

Pada kondisi hipomagnesemia aktivasi dari reseptor insulin mengalami penurunan transduksi sinyal yang mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Saat magnesium rendah akan menimbulkan peningkatan ekspresi dari IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , norepinefrin dan epinefrin serta produksi ROS yang semakin memicu terjadinya resistensi insulin. Magnesium juga meregulasi translokasi glukosa ke dalam sel sehingga dapat membantu mengontrol kadar glukosa ekstrasel serta berperan dalam sekresi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas. (Zhao et al., 2020)

Studi review sistematis oleh (Zhao et al., 2020) dari 24 studi yang memberikan suplementasi magnesium, terjadi penurunan *standardized mean difference* (SMD) gula darah puasa sebesar -0,32 ([95% CI, -0,59 sampai 0,05]);  $p=0,021$ ), meskipun dengan heterogenitas ( $I^2 = 83,8\%$ ;  $p < 0,001$ ). Namun setelah menghilangkan studi satu persatu hingga didapatkan 18 studi, penurunan SMD gula darah puasa menjadi -0,15 ([95% CI, -0,29 sampai -0,01]);  $I^2 = 2,2\%$ ,  $P = 0,138$ ). Pemberian suplementasi Magnesium juga menurunkan 2h-OGTT, kadar insulin puasa dan skor HOMA-IR. Setelah dilakukan analisis subgroup, ternyata kelompok dengan risiko tinggi tampak lebih diuntungkan dari suplementasi magnesium dibandingkan dengan individu dengan DMT2 walaupun tidak terdapat perbedaan dari jenis magnesium yang diberikan (*Mg piolate* vs *Mg chloride* vs *Mg oxide*). (Zhao et al., 2020) Dalam

studi ini 91,4% partisipan yang diberikan suplementasi magnesium menyelesaikan studi tanpa efek samping yang serius dan dapat ditoleransi dengan baik. Efek samping yang paling sering dikeluhkan adalah gejala gastrointestinal seperti nyeri abdomen ringan, diare. (Zhao et al., 2020)

Studi RCT oleh (Elderawi et al., 2018) yang memberikan suplementasi magnesium elemental secara oral 250 mg/hari selama 3 bulan menunjukkan adanya penurunan gula darah puasa walaupun tidak signifikan (158,6 mg/dL menjadi 148,5 mg/dL,  $p=0,06$ ), namun secara signifikan dapat memperbaiki HbA1C (8,32 menjadi 7,96%,  $p < 0,001$ ), menurunkan kadar insulin (15,56 menjadi 12,18 IU/mL,  $p < 0,001$ ), menurunkan C-peptide (2,28 menjadi 1,90 ng/mL,  $p = 0,001$ ), menurunkan HOMA-IR (6,16 menjadi 4,44,  $p < 0,001$ ). penurunan gula darah puasa yang tidak signifikan ini mungkin dapat disebabkan oleh kurangnya kepatuhan terhadap diet yang dipreskripsi pada beberapa hari sebelum pengukuran. Jika dilakukan perbandingan pada kelompok intervensi magnesium terdapat penurunan gula darah puasa yang signifikan ( $p=0,009$ ) pada pengukuran gula darah puasa sebelum dan setelah suplementasi magnesium.

Magnesium memiliki properti anti-inflamasi dan berperan sebagai kalsium antagonis dengan cara menghambat reseptor *N-methyl-D-aspartate*. (Feng et al., 2019) Temuan yang menarik pada studi oleh (Elderawi et al., 2018) adalah pada kelompok yang mendapatkan suplementasi magnesium terjadi peningkatan kadar serum magnesium dan reduksi kadar kalsium darah yang signifikan yang menunjukkan peran magnesium sebagai antagonis lemah dari kalsium yang dapat menghambat kematian sel yang diinduksi oleh kalsium. Hal tersebut berhubungan dengan peningkatan kalsium intraseluler menyebabkan kondisi patogenik yaitu resistensi insulin dan memicu kematian sel. (Elderawi et al., 2018)

Studi review sistematis oleh (Verma & Garg, 2017) pada 28 RCT dengan 1694 partisipan menunjukkan adanya manfaat suplementasi magnesium yang signifikan pada populasi diabetes dengan hipomagnesemia, sehingga analisis dari kadar magnesium serum awal penting sebelum suplementasi magnesium. Selain itu durasi terapi jangka pendek maupun jangka panjang efektif dalam menurunkan kadar gula darah puasa, walaupun suplementasi lebih dari 3 bulan memiliki efek lebih besar pada penurunan kadar gula darah puasa ( $P < 0,001$ ). (Verma & Garg, 2017) Pada studi ini juga tidak menunjukkan efek menguntungkan dari suplementasi magnesium pada HbA1c dalam analisis keseluruhan maupun subgroup, hal ini mungkin dikarenakan durasi terapi yang pendek, dimana efek intervensi pada HbA1C dapat diukur setelah 3 – 4 bulan sehingga masih dibutuhkan penelitian dengan durasi yang lebih panjang untuk menilai hubungannya. (Verma & Garg, 2017)

Studi RCT oleh (Razzaghi et al., 2017) pada 70 DMT2 dengan ulkus diabetes derajat 3 menunjukkan suplementasi magnesium oral 300mg/hari selama 12

minggu (3 bulan) dapat memperbaiki parameter glukosa seperti penurunan kadar gula darah puasa ( $-45,4 \pm 82,6$  vs.  $-10,6 \pm 53,7$  mg/dl,  $p=0,04$ ), insulin serum ( $-2,4 \pm 5,6$  vs.  $+1,5 \pm 9,6$   $\mu$ IU/mL,  $P=0,04$ ), dan HbA1c ( $-0,7 \pm 1,5$  vs.  $-0,1 \pm 0,4\%$ ,  $P=0,03$ ), ukuran ulkus ( $p<0,05$ ) secara signifikan. (Razzaghi et al., 2017)

Studi review sistematis oleh (Veronese et al., 2016) dari 16 RCT dengan 670 partisipan menunjukkan suplementasi magnesium dapat memperbaiki kadar gula darah pada pasien DMT2 (SMD=-0,40; 95%CI:-0,8 sampai -0,00,  $p=0,049$ ,  $I^2=77\%$ ), Heterogenitas yang ada mungkin disebabkan karena variasi dosis dan tipe magnesium yang digunakan dalam studi. Dalam studi ini dijelaskan pada pasien DMT2 atau pasien berisiko DMT2, suplementasi magnesium dapat ditoleransi dengan baik tanpa efek samping yang signifikan. Pada penelitian ini tidak terjadi perbaikan penanda sensitivitas insulin dan sekresi insulin pada pasien DMT2, namun pada pasien berisiko tinggi DMT2, suplementasi magnesium dapat memperbaiki gula darah plasma setelah 2 jam OGTT dan HOMA-IR. (Veronese et al., 2016) Kadar Magnesium saat pemantauan berhubungan secara signifikan dalam memperbaiki kontrol glikemik pada pasien diabetes serta sensitivitas insulin pada pasien berisiko DMT2 setelah kadar magnesium naik sampai cukup. (Veronese et al., 2016)

Studi review sistematis oleh (Simental-Mend'ia Luis E et al., 2016) dari 21 RCT dengan 1362 partisipan menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan pada penurunan gula darah, namun setelah dilakukan analisis subgroup, kelompok dengan durasi pemberian suplementasi magnesium lebih dari sama dengan empat bulan memiliki penurunan gula darah yang signifikan WMD -0,73 95%CI -0,85 sampai -0,61  $p<0,001$  dan pada kondisi hipomagnesemia terjadi penurunan gula darah yang signifikan WMD -0,54, 95%CI -0,60 sampai -0,28  $p<0,001$ . (Simental-Mend'ia Luis E et al., 2016)

## SIMPULAN

Berdasarkan telaah kritis dari publikasi pada evidence-based case reports ini, suplementasi magnesium oral dapat memperbaiki kontrol glikemik pasien DMT2 maupun pasien berisiko tinggi DMT2. Dari hasil studi didapatkan durasi suplementasi yang lebih Panjang (lebih dari 3 bulan) menunjukkan perbaikan kontrol glikemik yang lebih baik, serta manfaat dari suplementasi magnesium pada penurunan gula darah puasa pada kondisi hipomagnesemia pada DMT2 lebih signifikan.

## DAFTAR PUSTAKA

Barbagallo, M. (2015). Magnesium and type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 6(10), 1152. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i10.1152>

Elderawi, W. A., Naser, I. A., Taleb, M. H., & Abutair, A. S. (2018). *The Effects of Oral*

*Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients*. 12–14. <https://doi.org/10.3390/nu11010044>

Feng, J., Wang, H., Jing, Z., Wang, Y., Cheng, Y., Wang, W., & Sun, W. (2019). Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*.

Gommers, L. M. M., Hoenderop, J. G. J., Bindels, R. J. M., & De Baaij, J. H. F. (2016). Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle? *Diabetes*, 65(1), 3–13. <https://doi.org/10.2337/db15-1028>

Hidayat, R. (2017). Pengaruh Senam terhadap Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di RSUD Puri Husada Tembilahan Tahun 2016. *Jurnal Ners*, 1(1).

Hyassat, D., Al Sitri, E., Batieha, A., El-Khateeb, M., & Ajlouni, K. (2014). Prevalence of hypomagnesemia among obese type 2 diabetic patients attending the National Center for Diabetes, Endocrinology and Genetics (NCDEG). *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 12(3), 1–7. <https://doi.org/10.5812/ijem.17796>

Karuranga, S., Malanda, B., Saeedi, P., & Salpea, P. (2019). Global Picture. In S. Karuranga, B. Malanda, P. Saeedi, & P. Salpea (Eds.), *IDF DIABETES ATLAS* (9th ed.). International Diabetes Federation. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92135-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92135-8)

Navarrete-cortes, A., Ble-castillo, J. L., Guerrero-romero, F., Cordova-uscanga, R., Juárez-rojop, I. E., Aguilar-mariscal, H., Tovilla-zarate, C. A., & Lopez-guevara, M. R. (2014). *No effect of magnesium supplementation on metabolic control and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with normomagnesemia*. September. <https://doi.org/10.1684/mrh.2014.0361>

Razzaghi, R., Pidar, F., & Momen-heravi, M. (2017). Magnesium Supplementation and the Effects on Wound Healing and Metabolic Status in Patients with Diabetic Foot Ulcer :a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res*. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1056-5>

Rodriguez-Moran, M., & Guerrero-Romero, F. (2003). Improves Insulin Sensitivity and Metabolic Control in Type 2 Diabetic. *Diabetes Care*, 26(4), 1147–1152.

Simental-Mend'ia Luis E, Amirhossein, S., Martha, R.-M., & Fernando., G.-R. (2016). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacological Research*. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.06.019>

Sinha, S., & Sen, S. (2014). Status of zinc and magnesium levels in type 2 diabetes mellitus and its relationship with glycemic status. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 34(4), 220–223.



<https://doi.org/10.1007/s13410-014-0196-9>

- Verma, H., & Garg, R. (2017). Effect of magnesium supplementation on type 2 diabetes associated cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet*, 30, 621–633. <https://doi.org/10.1111/jhn.12454>
- Veronese, N., Watutantrige, S. F., Luchini, C., Solmi, M., Sartore, G., Sergi, G., Manzato, E., Barbagallo, M., Maggi, S., & Stubbs, B. (2016). 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. *European Journal of Clinical Nutrition Advance Online Publication*, 1–6. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.154>
- Zhao, B., Li, B., Chen, L., & Zhang, W. (2020). Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. *November 2019*, 1–19. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3243>