

Influência do Magnésio e Cálcio sobre o Estresse Oxidativo na Obesidade
Influence of Magnesium and Calcium on Oxidative Stress in Obesity
Influencia del Magnesio y el Calcio sobre el Estrés Oxidativo en la Obesidad

Recebido: 30/09/2019 | Revisado: 13/10/2019 | Aceito: 17/10/2019 | Publicado: 29/10/2019

Mickael de Paiva Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8446-1351>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mickaelpaivasousa@gmail.com

Kyria Jayane Clímaco Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4489-702>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: kyriajayanne@hotmail.com

Stéfany Rodrigues de Sousa Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5308-3522>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: stefany.rsm@gmail.com

Diana Stéfany Cardoso de Araújo

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0649-3128>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: diana.scardoso@outlook.com

Tamires da Cunha Soares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0466-5021>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: tamiressoares22@outlook.com

Dilina do Nascimento Marreiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7550-1403>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: dilina.marreiro@gmail.com

Resumo

Introdução: A obesidade é caracterizada por excesso de gordura corporal decorrente do desequilíbrio entre a ingestão alimentar e gasto energético. Estudos têm demonstrado que o

excesso de tecido adiposo se associa com estresse oxidativo em grau elevado. Outro aspecto importante, diz respeito às alterações nas concentrações de micronutrientes, a exemplo do magnésio e cálcio, em organismos obesos. Pesquisas têm destacado redução nos valores séricos desses minerais nesses indivíduos, bem como têm evidenciado que em situações de deficiência parece haver maior produção de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para o estresse oxidativo. Portanto, a presente revisão objetiva trazer informações atualizadas sobre a relação existente entre magnésio, cálcio e estresse oxidativo na obesidade. **Metodologia:** Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed, SciELO e LILACS, utilizando as seguintes palavras-chave: “calcium”, “magnesium” e “obesity”; “obesity” e “oxidative stress”; “calcium”, “magnesium”, “obesity” e “oxidative stress”. **Resultados:** Os indivíduos obesos parecem apresentar deficiência de magnésio decorrente de uma ingestão inadequada do mineral, comprometendo mecanismos de defesa antioxidante, como também contribuindo para o aumento de cálcio intracelular, fator que acarreta uma produção elevada de espécies reativas de oxigênio, promovendo o estresse oxidativo. **Conclusão:** A inadequação no consumo de magnésio contribui para a manifestação de sua deficiência em obesos, situação que está atrelada a alterações no metabolismo do cálcio e no sistema de defesa antioxidante. No entanto, mais estudos são necessários, considerando que o metabolismo dos micronutrientes estudados não estão completamente elucidados.

Palavras-chave: Deficiências Nutricionais; Metabolismo; Doenças Crônicas não Transmissíveis.

Abstract

Introduction: Obesity is characterized by excess body fat resulting from the imbalance between food intake and energy expenditure. Studies have shown that excess fat is associated with high-grade oxidative stress. Another important aspect concerns changes in micronutrient concentrations, such as magnesium and calcium, in obese organisms. Research has highlighted a reduction in serum values of these minerals in these individuals, as well as evidencing that in situations of deficiency there appears to be a higher production of reactive oxygen species, contributing to oxidative stress. Therefore, this review aims to provide updated information on the relationship between magnesium, calcium and oxidative stress in obesity. **Methodology:** A bibliographic survey was performed in the Pubmed, SciELO and LILACS databases, using the following keywords: “calcium”, “magnesium” and “obesity”; Obesity and oxidative stress; "Calcium", "magnesium", "obesity" and "oxidative stress". **Results:** Obese individuals appear to have magnesium deficiency due to inadequate mineral

intake, compromising antioxidant defense mechanisms, as well as contributing to the increase of intracellular calcium, a factor that causes a high production of reactive oxygen species, promoting oxidative stress. **Conclusion:** The inadequate intake of magnesium contributes to the manifestation of its deficiency in obese, a situation that is linked to changes in calcium metabolism and antioxidant defense system. However, further studies are needed, considering that the metabolism of the studied micronutrients are not completely elucidated.

Keywords: Nutritional Deficiencies; Metabolism; Noncommunicable Chronic Diseases.

Resumen

Introducción: La obesidad se caracteriza por el exceso de grasa corporal resultante del desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético. Los estudios han demostrado que el exceso de grasa está asociado con un estrés oxidativo de alto grado. Otro aspecto importante se refiere a los cambios en las concentraciones de micronutrientes, como el magnesio y el calcio, en los organismos obesos. La investigación ha puesto de manifiesto una reducción en los valores séricos de estos minerales en estos individuos, así como evidenciando que en situaciones de deficiencia parece haber una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, lo que contribuye al estrés oxidativo. Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo proporcionar información actualizada sobre la relación entre el magnesio, el calcio y el estrés oxidativo en la obesidad. **Metodología:** se realizó una encuesta bibliográfica en las bases de datos Pubmed, SciELO y LILACS, utilizando las siguientes palabras clave: “calcio”, “magnesio” y “obesidad”; Obesidad y estrés oxidativo; "Calcio", "magnesio", "obesidad" y "estrés oxidativo". **Resultados:** las personas obesas parecen tener deficiencia de magnesio debido a la ingesta inadecuada de minerales, comprometer los mecanismos de defensa antioxidante, así como contribuir al aumento del calcio intracelular, un factor que causa una alta producción de especies reactivas de oxígeno, promoviendo el estrés oxidativo. **Conclusión:** La ingesta inadecuada de magnesio contribuye a la manifestación de su deficiencia en obesos, una situación que está vinculada a los cambios en el metabolismo del calcio y el sistema de defensa antioxidante. Sin embargo, se necesitan más estudios, teniendo en cuenta que el metabolismo de los micronutrientes estudiados no se aclara por completo.

Palabras clave: Deficiencias Nutricionales. Metabolismo. Enfermedades Crónicas no Transmisibles.

1. Introdução

A obesidade é caracterizada por excesso de gordura corporal decorrente do desequilíbrio entre a ingestão alimentar e gasto energético (Ogden, Carroll, Kit & Flegal, 2013). Esta doença está associada ao desenvolvimento de diversas comorbidades, a exemplo do diabetes mellitus, câncer e doenças cardiovasculares (Barroso et al., 2017; Costa & Valle, 2012; Park et al., 2010).

É importante destacar que o tecido adiposo branco constitui o principal estoque de energia no organismo, mobilizando ácidos graxos de acordo com a necessidade metabólica. Quando em excesso, esse tecido pode torna-se disfuncional, contribuindo para a manifestação de complicações metabólicas, como a inflamação crônica de baixo grau, disfunção endotelial e alterações no metabolismo da glicose e dos lipídios. Tais distúrbios possuem implicações relevantes na produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, contribuindo para o estresse oxidativo (Niki, 2014; Warolin et al., 2014).

Estudos têm demonstrado que o excesso de tecido adiposo se associa com estresse oxidativo em grau elevado (Morais, Severo, Oliveira et al., 2015). Nesse sentido, Zhu et al. (2006) observaram atividade reduzida das enzimas antioxidantes superóxido dismutase e catalase em crianças com excesso de peso e obesidade, bem como aumento das concentrações de malondialdeído quando comparadas às crianças saudáveis.

Outro aspecto importante, diz respeito às alterações nas concentrações de micronutrientes, a exemplo do magnésio e do cálcio, em organismos obesos. Pesquisas têm mostrado redução nos valores séricos de magnésio e um aumento da concentração de cálcio intracelular nesses indivíduos, o que parece estar associada a maior produção de espécies reativas de oxigênio (Niranjan et al., 2014; Nielsen, 2010).

Nesse contexto, é importante destacar que a deficiência de magnésio constitui um problema nutricional relevante que leva a alterações na função celular e atividade biológica de moléculas, podendo contribuir para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos relacionados ao processo oxidativo, principalmente em indivíduos obesos, que apresentam concentrações séricas reduzidas desse mineral (Farhangi, Ostadrahimi & Mahboob, 2011; Sales, Santos, Cintra & Colli 2014). Associado a isso, pesquisas têm mostrado ingestão dietética inadequada de magnésio pela população obesa, o que contribui para sua deficiência nesses indivíduos (Cruz et al., 2014; Guerrero-Romero & Rodriguez-Morán, 2013).

No que diz respeito ao cálcio, estudos mostram que uma ingestão reduzida desse mineral está relacionada com o quadro de estresse oxidativo, uma vez que há um aumento das concentrações intracelulares desse micronutriente, contribuindo para o aumento da

adiposidade e, conseqüentemente, liberação de agentes pró-oxidantes (Katsura-Kamano et al., 2018; Suhett et al., 2018).

Assim, é importante enfatizar a ação do magnésio como um antagonista natural do cálcio e que a redução do magnésio no compartimento extracelular induz um aumento na concentração de cálcio intracelular, favorecendo a ativação de células fagocitárias e a produção de citocinas (DIBABA et al., 2014; Mazur, 2007).

Portanto, considerando as importantes funções do magnésio e do cálcio no metabolismo energético, e que o desequilíbrio entre as concentrações desses minerais pode promover a produção de espécies reativas de oxigênio, o presente estudo objetiva trazer informações atualizadas sobre a relação existente entre magnésio, cálcio e estresse oxidativo na obesidade.

2. Metodologia

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Pubmed, SciELO e LILACS sem limite do ano de publicação, considerando a busca de referências bibliográficas utilizando as seguintes palavras-chave: “calcium”, “magnesium” e “obesity”; “obesity” e “oxidative stress”; “calcium”, “magnesium”, “obesity” e “oxidative stress”. O levantamento bibliográfico abrangeu ensaios clínicos controlados randomizados coorte, estudo de caso-controle, meta-análises e revisões sistemáticas. Os artigos foram selecionados quanto à originalidade e relevância, considerando-se o rigor e adequação do delineamento experimental, o número amostral, o tipo de medidas fisiológicas e de desempenho realizadas. Os trabalhos clássicos e recentes foram preferencialmente utilizados.

3. Aspectos Fisiológicos e Metabólicos do Cálcio e Magnésio

O magnésio é um importante cátion intracelular, cuja função tem despertado o interesse de muitos pesquisadores. Atua como cofator em mais de 300 reações metabólicas, desempenhando papel fundamental no metabolismo da glicose, na homeostase insulínica e glicêmica e na síntese de adenosina trifosfato, proteínas e ácidos nucleicos (Elin, 2010). Atua ainda na estabilidade da membrana neuromuscular e cardiovascular, na manutenção do tônus vasomotor e como regulador fisiológico da função hormonal e imunológica (Volpe, 2013).

Em relação à distribuição corporal do magnésio, 54% do conteúdo total estão localizados no osso, 45% no fluido intracelular e 1% no extracelular. A concentração

plasmática de magnésio é de aproximadamente 1 mM, sendo 30% ligados a proteínas plasmáticas e, portanto, não disponíveis para a filtração glomerular (Aires, 2013).

Em torno de 20% a 80% do magnésio na dieta é absorvido no trato gastrointestinal por meio de transporte passivo ou ativo (Quamme, 2008). A absorção passiva de magnésio refere-se ao transporte paracelular, que ocorre no intestino delgado, segundo o gradiente eletroquímico favorável (Pham et al., 2014).

O transporte passivo predomina quando a ingestão de magnésio é elevada, sendo desencadeado quando a concentração do mineral ultrapassa 20 mEq/L no lúmen intestinal. O íleo e as partes distais do jejuno são os principais locais de absorção passiva do mineral, pois possuem menor expressão das proteínas claudinas 1, 3, 4 e 5 do tipo tight junction, que são pouco permeáveis a esse micronutriente (Baaij, Hoenderop & Bindels, 2012; Houillier, 2014).

Em situação de baixa ingestão dietética de magnésio, a absorção depende muito do transporte transcelular ativo, que ocorre principalmente no cólon, embora parte desse processo também ocorra no jejuno e íleo (Jahnen-Dechent & Ketteler, 2012; Houillier, 2014). A absorção transcelular de magnésio é realizada por receptores de potencial transitório do tipo melastatina-6 (TRPM6) e TRPM7. Este é expresso de forma ubíqua entre os tecidos, enquanto o TRPM6 é predominantemente expresso no intestino, túbulo contorcido distal, pulmões e testículo (Pham et al., 2014).

O cálcio, por sua vez, é o quinto elemento mais abundante no corpo humano. Ele desempenha um papel fundamental na mineralização do esqueleto, bem como uma ampla gama de funções biológicas. Em torno de 99% da concentração corporal desse mineral está presente no esqueleto como complexos cálcio-fosfato, principalmente como hidroxiapatita, que é responsável por grande parte das propriedades do material do osso (Wang; Peng, 2011). No osso, o cálcio serve a dois propósitos principais: ele fornece força esquelética e, ao mesmo tempo, fornece um armazenamento dinâmico para manter os reservatórios de cálcio intra e extracelulares (Peacock, 2010).

O cálcio sérico representa menos que 1% do cálcio corporal total. No entanto, está em troca constante e rápida dentro dos vários reservatórios do mineral e é responsável por uma ampla gama de funções essenciais, incluindo sinalização extra e intracelular, transmissão de impulsos nervosos e contração muscular. Compreende íons livres (aproximadamente 51%), complexos ligados a proteínas (aproximadamente 40%) e complexos iônicos (aproximadamente 9%) (Bootman et al., 2001).

Para evitar a toxicidade, a concentração de cálcio sérico ionizado é firmemente mantida dentro de uma faixa fisiológica de 4,4 a 5,4 mg / dl (1,10 a 1,35 mM). O cálcio não-

ionizado é ligado a uma variedade de proteínas e ânions nos reservatórios extra e intracelular, tendo como principais proteínas de ligação a albumina e globulina no soro e calmodulina, entre outras proteínas de ligação a esse mineral na célula. Os principais complexos iônicos no soro são o fosfato de cálcio, o carbonato de cálcio e o oxalato de cálcio (Peacock, 2010).

O cálcio é absorvido pelo transporte ativo, ou transcelular, e pela difusão passiva, ou paracelular, através da mucosa intestinal. O transporte ativo desse mineral é dependente da ação do calcitriol e do receptor intestinal de vitamina D. O mecanismo transcelular é responsável pela maior parte da absorção de cálcio em níveis baixos e moderados, ocorrendo principalmente no duodeno, onde o receptor de vitamina D é expresso na concentração mais alta. Além disso, depende da regulação positiva dos genes responsivos, incluindo a proteína de transporte de cálcio denominada canal de potencial cátion do receptor transiente, membro da família vanilóide 6 ou TRPV6 (Xue; Fleet, 2009).

A difusão passiva ou a captação paracelular envolve o movimento do cálcio entre as células da mucosa e é dependente dos gradientes eletroquímicos. Tal mecanismo ocorre mais prontamente durante maiores ingestões de cálcio (ou seja, quando as concentrações lúmenais são altas) e pode ocorrer em toda a extensão do intestino. No entanto, a maior difusão de cálcio ocorre no duodeno, jejuno e íleo (Weaver, 2009).

O magnésio possui importância significativa na homeostase do cálcio, podendo ser referido como um antagonista natural. Isso porque está metabolicamente relacionado ao cálcio, podendo atuar também em sinergismo. Ainda, faz parte da estrutura óssea mineral juntamente com o cálcio e o fosfato e atua nos processos em que acontece a troca desses minerais entre o osso e os tecidos (Jahnen-Dechent & Ketteler, 2012; Vannucchi & Monteiro, 2010).

Vale destacar que em torno de 65% a 75% da reabsorção do magnésio ocorre no segmento ascendente da alça de Henle, por processo facilitado pelas proteínas de junção oclusiva, claudinas 16 (paracelina-1) e 19. Nesse contexto, alguns aspectos sobre tais proteínas tornam-se relevantes, a exemplo do fato de serem responsáveis também pelo fluxo de cálcio nesse segmento, sendo fortemente reguladas pelos receptores desse íon no espaço extracelular. Estes receptores são expressos nos túbulos renais e sensíveis a mudanças nas concentrações extracelulares de cálcio e magnésio. O aumento nas concentrações extracelulares desses minerais promove ativação dos receptores de cálcio, que parecem reduzir a atividade da proteína quinase A, prejudicando a fosforilação da claudina 16. Dessa forma, esta proteína torna-se menos permeável aos íons, reduzindo a reabsorção de sódio e cloreto, diminuindo a reabsorção do magnésio, e conseqüentemente, aumentando a sua

excreção (Baaij et al., 2012; Hata et al., 2013; Martin, Gonzalez & Slatopolsky, 2009; Naithani, Bharadwaji, & Darbari, 2014; Nakai, 2012; Severo et al., 2015; Yu, 2015).

As principais fontes alimentares de magnésio são grãos integrais, vegetais verdes escuros, legumes, nozes, sementes, castanhas e amêndoas. A recomendação dietética deste mineral é de 400 a 420 e 310 a 320 mg por dia para homens e mulheres adultos, respectivamente. Em relação ao cálcio, suas principais fontes são os leites e derivados, como também hortaliças verdes escuras. Sua recomendação dietética é de 1000 mg a 1200 mg por dia, para indivíduos adultos de ambos os sexos (IOM, 1997; Oliveira et al., 2017; Volpe, 2013).

4. Obesidade e Estresse Oxidativo

A obesidade é uma doença multifatorial de grande relevância na saúde pública. Está associada à resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipidemia, hipertensão, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (Molica et al., 2015; Morais, Severo, Santos et al., 2017).

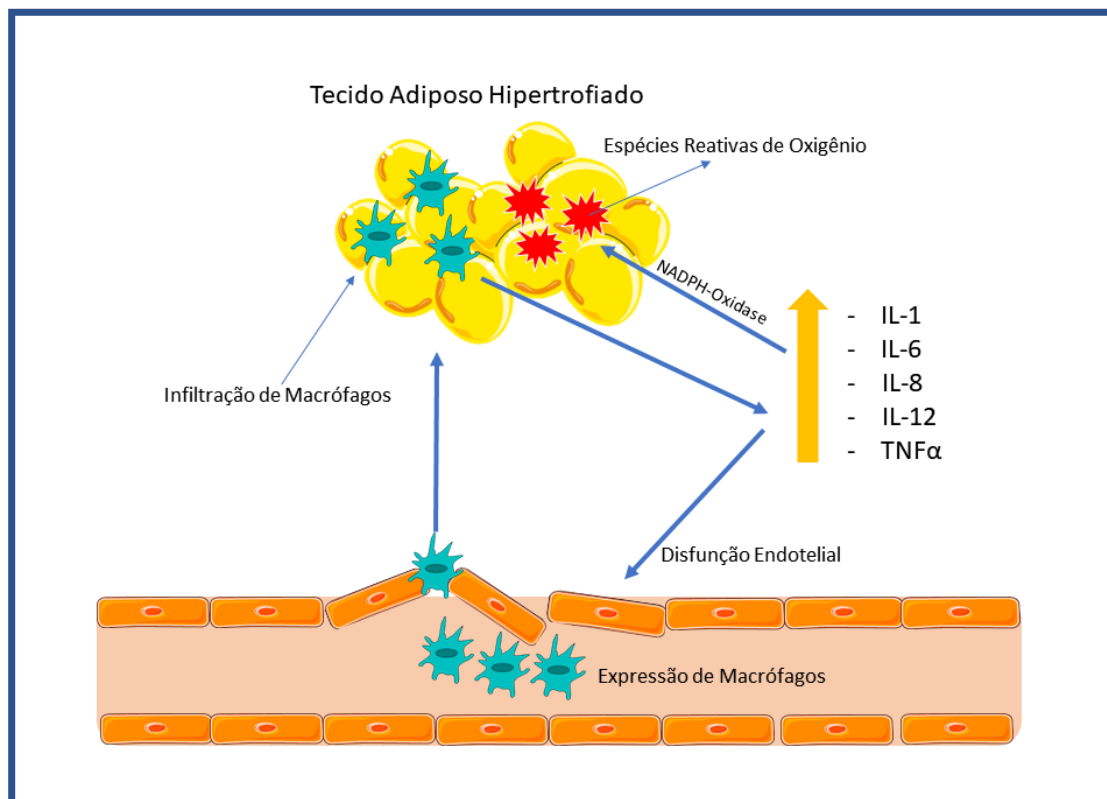
O tecido adiposo é um órgão endócrino responsável pela homeostase energética, regulação térmica e formação de metabólitos biologicamente ativos. Na obesidade, várias complicações estão associadas a disfunções desse tecido, a exemplo da inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, hiperglicemia, hiperleptinemia, e dislipidemias, considerados fatores contribuintes (Le Lay, Simard, Martinez & Andriantsitohaina, 2014; Tangvarasittichai, 2015).

Em estados pró-inflamatórios relacionados à obesidade, o aumento do tamanho dos adipócitos tem papel decisivo, pois, na medida em que aumenta o tecido adiposo, a produção de adipocitocinas aumenta, e isso desencadeia uma série de processos fisiopatológicos relacionados ao estresse oxidativo (Francisqueti et al., 2017).

Essa hipertrofia dos adipócitos reduz o fluxo sanguíneo a ponto de instalar um quadro de hipóxia neste tecido, contribuindo para a infiltração de macrófagos nessas células. Com isso, ocorre um aumento da produção de adipocitocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos e outras células presentes no tecido adiposo. O aumento dessas moléculas provoca efeitos locais no endotélio que elevam a produção de moléculas de adesão celular vascular e intercelular, bem como permeabilidade vascular. Isso permite que o fluido (que contém moléculas como as da proteína do complemento) e células como os fagócitos polimorfonucleares e

mononucleares e outras células escapem para o compartimento extravascular (Figura 1) (Castro, De la Concha & Pantoja-Meléndez, 2017).

Figura 1. Mecanismos envolvidos na instalação do estresse oxidativo na obesidade.



Fonte: Elaborada pelos autores.

As adipocitocinas incluem a leptina, que ativa as células endoteliais e promove o acúmulo de macrófagos no tecido adiposo, que por sua vez liberam moléculas pró-inflamatórias que perpetuam o processo inflamatório. Outra adipocitocina é a resistina, que induz a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais vasculares e promove a síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-12 (Prado, Lofrano, Oyama & Dâmaso, 2009).

Esse acúmulo de macrófagos no tecido adiposo desempenha um papel importante no aumento dos mediadores inflamatórios (IL-8, IL-6, IL-1, TNF- α , entre outros), o que associado a um alto grau de estresse oxidativo, hipóxia e lipólise dos adipócitos, causa um aumento na produção de adipocitocinas, o que resultará em doenças metabólicas e imunológicas (Castro et al., 2017).

Portanto, o estresse oxidativo apresenta-se como um importante mecanismo patogênico implicado na obesidade. A produção de espécies reativas de oxigênio aumenta

seletivamente no tecido adiposo de indivíduos obesos acompanhados pela expressão de enzimas pró-oxidantes como a Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Oxidase (NADPH oxidase), a qual é ativada por citocinas pró-inflamatórias, e redução da expressão de enzimas antioxidantes, como o superóxido dismutase, catalase e glutathiona peroxidase (Patel, Kishore & Patel, 2014).

Nesse aspecto, destaca-se que indivíduos obesos podem apresentar comprometimento da defesa antioxidante, sendo evidenciado pelas concentrações reduzidas de nutrientes e de enzimas antioxidantes (Manna & Jain, 2015; Tascilar, Ozgen, Abaci, Serdar & Aykut, 2014). Yang et al. (2011) encontraram concentrações elevadas de malondialdeído e atividade reduzida das enzimas superóxido dismutase e glutathiona peroxidase em indivíduos com excesso de peso, comparados a indivíduos saudáveis.

Singh e Singh (2015) observaram concentrações significativamente superiores de malondialdeído em homens obesos em relação a indivíduos eutróficos e saudáveis. Além disso, os autores encontraram concentrações significativamente reduzidas das vitaminas E e C, e menor atividade das enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathiona peroxidase. Resultado semelhante foi encontrado por Albuali et al. (2014), no qual foram observados valores reduzidos da atividade da glutathiona peroxidase, superóxido dismutase e catalase no grupo de crianças obesas quando comparados com as crianças de peso adequado ou com excesso de peso.

5. Influência do Magnésio e Cálcio no Estresse Oxidativo na Obesidade

A literatura tem demonstrado que indivíduos obesos apresentam concentrações plasmáticas reduzidas de magnésio (Lecube et al., 2012; Song, Dai & He 2013; Bertinato et al., 2015). Lefebvre et al. (2014) evidenciaram que obesas mórbidas apresentam concentrações séricas de magnésio inferiores, quando comparadas a mulheres eutróficas. Zaakouk, Hassana e Tolba (2016) verificaram a existência de relação inversa entre o magnésio sérico e o grau de obesidade em crianças e adolescentes obesos.

Uma possível justificativa para a hipomagnesemia associada à obesidade pode ser a ingestão inadequada de magnésio por essa população. Nesse sentido, alguns estudos têm avaliado a ingestão desse mineral na dieta de indivíduos obesos, como por exemplo, as pesquisas realizadas por Jastrzębska-Mierzyńska, Ostrowska, Hady & Dadan (2012), Cruz et al. (2014) e Moraes, Severo, Oliveira et al.(2017), que encontraram ingestão dietética de

magnésio reduzida, o que pode ser decorrente do baixo consumo de alimentos fontes desse nutriente, como vegetais verdes escuros, grãos integrais, nozes e sementes.

Estudos mostram que a hipomagnesemia parece estar associada a um maior grau de estresse oxidativo. Morais, Severo, Oliveira et al.(2017) observaram correlação negativa entre as concentrações eritrocitárias de magnésio e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, biomarcadores para avaliação da peroxidação lipídica, em mulheres obesas. Patel et al. (2014) também verificaram correlação negativa entre magnésio sérico e malondialdeído nesse grupo populacional.

A literatura tem evidenciado que a redução da ingestão de magnésio e baixas concentrações séricas, estão fortemente relacionadas aos marcadores do estresse oxidativo. A hipomagnesemia contribui para a redução da expressão e atividade de enzimas antioxidantes, como a glutathione peroxidase, superóxido dismutase e catalase, diminuição das concentrações de antioxidantes nas células e tecidos, bem como aumento na produção de peróxido de hidrogênio e ânion superóxido por células inflamatórias (Kim, Xun, & Liu, 2010; Zheltova, Kharitonova, Iezhitsa & Spasov, 2016).

Kuzniar et al. (2003) demonstraram que ratos deficientes em magnésio possuem concentrações reduzidas das enzimas superóxido dismutase, glutathione peroxidase e glutathione reductase, enquanto as concentrações de malondialdeído se encontram elevadas. Num estudo conduzido com ratos diabéticos, Hans, Chaudhary & Bansal (2003) observaram concentrações reduzidas de magnésio no plasma e eritrócito, além de concentrações reduzidas das vitaminas C e E, bem como aumento do malondialdeído plasmático.

Estudos têm mostrado que a ingestão reduzida de cálcio apresenta-se como um fator contribuinte para o quadro de estresse oxidativo em humanos (Da Silva Ferreira, Torres & Sanjuliani, 2013; Katsuura-Kamano et al., 2018). Panagiotakos, Pitsavos, Zampelas, Chrysohoou & Stefanadis (2010), em um estudo observacional, identificaram uma associação inversa entre o consumo de produtos lácteos e os níveis de vários marcadores do estresse oxidativo entre adultos saudáveis.

Sobre este aspecto, ressalta-se que dietas pobres em cálcio estimulam a produção e liberação de hormônios calciotrópicos, como o paratormônio e o calcitriol, os quais aumentam a concentração de cálcio intracelular nos adipócitos, o que por sua vez, eleva o nível de lipogênese, inibindo a lipólise, contribuindo para o aumento da adiposidade e, conseqüentemente, a liberação de espécies reativas de oxigênio (Cozzolino, 2016).

No tecido adiposo, o aumento do conteúdo de cálcio intracelular deriva da abertura dos canais de cálcio tipo L, que é regulado pelos sítios de ligação ao magnésio. Na presença

de deficiência deste nutriente, o bloqueio desses canais é comprometido, aumentando o influxo de cálcio para as células adiposas. O excesso de cálcio intracelular, por sua vez, resulta na ativação de processos dependentes de cálcio, como a liberação de citocinas pró-inflamatórias. (Rayssiguier, Libako, Nowacki & Rock 2010).

Um dos principais eventos no processo inflamatório mediado pelo cálcio é a ativação do NF-KB, que é um potente fator de transcrição de genes pró-inflamatórios. Quando ativado, liga-se a genes específicos, estimulando a produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente TNF- α e IL-6, e moléculas de adesão. Essas citocinas, quando liberadas em excesso, favorecem a secreção da proteína C-reativa pelo fígado (Oliveira et al., 2015).

Outro mecanismo que parece justificar o aumento do cálcio intracelular é a ativação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), o qual irá permitir o influxo de cálcio nas células neurais. Na presença de obesidade, esse efeito pode ser acentuado pela leptina, hormônio que também favorece a ativação do receptor. Assim, o influxo excessivo de cálcio no tecido neuronal promove a liberação de neurotransmissores, como a substância P, que desencadeia uma resposta inflamatória por meio da liberação de citocinas, histamina e radicais livres (Nielsen, Johnson & Zeng, 2010).

Dessa forma, a liberação de espécies reativas ao oxigênio está relacionada principalmente à alteração na concentração extracelular de magnésio, uma vez que a deficiência desse mineral reduz suas concentrações plasmáticas, mas não altera sua concentração intracelular, e na concentração intracelular de cálcio. Assim, é importante enfatizar a ação do magnésio como um antagonista natural do cálcio e que a sua redução no compartimento extracelular induz um aumento na concentração de cálcio intracelular, favorecendo a ativação de células fagocíticas e a produção de citocinas e radicais livres (Nielsen et al., 2010; Oliveira et al., 2015).

Rosanoff (2010) mostra que o aumento da razão cálcio/magnésio dietético tem sido relacionado com a presença de alterações metabólicas, a exemplo da inflamação. Assim, o aumento de cálcio dietético pode interferir na absorção de magnésio, o que, por sua vez, diminui a disponibilidade deste mineral para suas atuações fisiológicas e metabólicas. Este fato pode contribuir para exacerbar os distúrbios presentes em indivíduos obesos, como inflamação, estresse oxidativo e resistência à insulina.

Por outro lado, Moore-Schiltz et al. (2015) não encontraram associação significativa entre as médias das razões de ingestão de cálcio/magnésio com o risco para o desenvolvimento de síndrome metabólica. Sato et al. (2017) avaliaram a razão cálcio/magnésio sérico em pacientes dialíticos. Os pesquisadores dividiram os indivíduos em

três grupos, os que possuíam razão cálcio/magnésio sérico elevada ($4,8 \pm 0,7$), média ($3,7 \pm 0,2$) ou baixa ($2,8 \pm 0,4$). Os autores observaram que marcadores inflamatórios, contagem de leucócitos e o nível de proteína C-reativa foram semelhantes entre os três grupos. No entanto, foi observado forte correlação entre a razão e risco cardiovascular.

No estudo de Beydoun et al. (2008) foram utilizados os dados do NHANES de 1999 a 2004 para examinar como alguns nutrientes relacionados entre si (cálcio, magnésio e fósforo) mediam a associação entre vários componentes metabólicos. Foi observado que a razão cálcio/magnésio correlacionou-se moderadamente com o IMC e pressão arterial sistólica entre certos grupos étnicos, mas não foram modelados com a população como um todo.

Considerando que o magnésio e o cálcio compartilham o mesmo sistema de regulação homeostático que envolve o receptor sensor de cálcio (CaSR), Cifuentes et al. (2012) sugeriram que indivíduos obesos possuem maior sensibilidade desse receptor para o cálcio, culminando em maiores concentrações intracelulares desse mineral, conduzindo à uma maior produção de espécies reativas de oxigênio, o que contribui para o estresse oxidativo.

6. Conclusão

Os indivíduos obesos parecem apresentar deficiência de magnésio decorrente da ingestão inadequada. Nesse sentido, destaca-se que a carência desse nutriente parece contribuir para o acúmulo excessivo do cálcio intracelular, favorecendo a síntese de citocinas e radicais livres, o que contribui para o surgimento e manutenção do estresse oxidativo. No entanto, torna-se evidente a necessidade de estudos que possam esclarecer a influência desses minerais nos processos oxidativos.

Referências

- Aires, M. M.(2013). *Fisiologia*, 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan,. v. 1. 1352 p.
- Albuali, W. H.(2014). Evaluation of oxidant-antioxidant status in overweight and morbidly obese Saudi children. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 3(1):6-13.
- Baaij, J.H.F., Hoenderop, J.G.J & Bindels, R.J.M.(2012). Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clinical Kidney Journal*, 5(1):15–24.

Barroso, T.A., Marins, L.B., Alves, R., Gonçalves, A.C.S., Barroso, S.G & Rocha, G.S.(2017). Associação Entre a Obesidade Central e a Incidência de Doenças e Fatores de Risco Cardiovascular. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 30(5):416-424.

Bertinato, J., Xiao, C.W., Ratnayake, W.M.N., Fernandez, L., Lavergne, C., Wood, C & Swist, E.(2015). Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food & Nutrition Research*, 59.

Beydoun, M.A., Gary, T.L., Caballero, B.H., Lawrence, R.S., Cheskin, L.J & Wang, Y.(2008). Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87:1914-1925.

Bootman, M.D., Collins, T.J., Peppiatt, C.M., Prothero, L.S., MacKenzie, G., De Smet, P., Travers, H., Tovey, S.C., Seo, J.T., Berridge, M.J., Ciccolini, F & Lipp, P.(2001). Calcium signalling—An overview. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 12(1): 3–10.

Castro, A.M., De la Concha, M & Pantoja-Meléndez, C.A.(2017). Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*. 80(2): 101-105.

Costa, M & Valle, J.(2012). Síndrome metabólica: prevalência e associação com doenças cardiovasculares em adultos. *Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde*. 7(2):119-32.

Cifuentes, M., Fuentes, C., Acevedo, I., Villalobos, E., Hugo, E., Jonathan, N.B & Reyes, M.(2012). Calcium Sensing Receptor (CaSR) activation elevates proinflammatory factor expression in human adipose cells and adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 361(0): 24–30.

Cozzolino, S.M.F. *Biodisponibilidade de Nutrientes*. [S.l: s.n.], 2016.

Cruz, K.J., Oliveira, A.R., Pinto, D.P., Morais, J.B., Lima, F.S., Colli, C., Torres-Leal, F.L & Marreiro D.N.(2014). Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. *Biological Trace Element Research*, 160(3):305-10.

Da Silva Ferreira, T., Torres, M.R & Sanjuliani, A.F.(2013). Dietary calcium intake is associated with adiposity, metabolic profile, inflammatory state and blood pressure, but not with erythrocyte intracellular calcium and endothelial function in healthy pre-menopausal women. *British Journal of Nutrition*. 110(6):1079-1088.

Dibaba, D.T., Xun, P & He, K.(2014). Dietary magnesium intake is inversely associated with serum C-reactive protein levels: meta-analysis and systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(4):510-516.

Elin, R.J.(2010). Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnesium Research*, 23(4):194-198.

- Farhangi, M.A., Ostadrahimi, A & Mahboob, S.(2011). Serum calcium, magnesium, phosphorous and lipid profile in healthy Iranian premenopausal women. *Biochemical Medicine*, 21(3):312-20.
- Francisqueti, F.V., Chiaverini, I.C.T., Santos, K.C., Minatel, I.O., Ronchi, A.B., Ferroni, A.J.T & Corrêa, C. R.(2017). The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63(1):85-91.
- Guerrero-Romero, F & Rodríguez-Morán, M.(2013). Serum magnesium in the metabolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. *European Journal of Internal Medicine*, 24(7):639-43.
- Hans, C.P., Chaudhary, D.P & Bansal, D.D.(2003). Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. *Magnesium Research*, 16(1):13-19.
- Hata, A., Doi, Y., Ninomiya, T., Mukai, N., Hirakawa, Y., Hata, J., Ozawa, M., Uchida, K., Shirota, T., Kitazono, T & Kiyohara, Y. (2013).Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: the Hisayama Study. *Diabetic Medicine*, 30(12):1487-1494.
- IOM (Institute of Medicine). DRIs – *Dietary Reference Intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, D.C.: National Academy Press, 432 p. 1997.
- Jahnen-Dechent, W., Ketteler, M.(2012). Magnesium basics. *Clinical Kidney Journal*, 5(1):3–14.
- Jastrzębska-Mierzyńska, M., Ostrowska, L., Hady, H.R & Dadan, J.(2012). Assessment of dietary habits, nutritional status and blood biochemical parameters in patients prepared for bariatric surgery: a preliminary study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 7(3):156–165.
- Katsuura-Kamano, S., Uemura, H., Yamaguchi, M., Nakamoto, M., Bahari, T, Miki, K., Ishizu, M., Sawachika, F & Arisawa, K.(2018). Dietary calcium intake is associated with serum high-sensitivity C-reactive protein level in the general Japanese population. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 62(1): 89–93.
- Kim, D.J., Xun, P & Liu, K.(2010). Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care*, 33(12):2604–2610
- Kuzniar, U.M., Mitura, P., Kurys, P., Szymonik-Lesiuk, S., Floriańczyk, B & Stryjecka-Zimmer, M.(2003). The influence of hypomagnesemia on erythrocyte antioxidant enzyme defence system in mice. *BioMetals*, 16(2):349-357.
- Le Lay, S., Simard, G., Martinez, M.C & Andriantsitohaina, R.(2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from a adipocentric point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014:1-18.
- Lecube, A., Baena-Fustegueras, J.A., Fort, J.M., Pelegrí, D., Hernández, C & Simó, R.(2012). Diabetes Is the Main Factor Accounting for Hypomagnesemia in Obese Subjects. *PLoS One*, 7(1).

- Lefebvre, P., Letois, F., Sultan, A., Nocca, D., Mura, T & Galtier, F.(2014). Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: a cross-sectional study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(3):540-546.
- Manna, P., Jain, S.K.(2015). Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 13(10):423-444.
- Mazur, A.(2007). Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v.458(1):48-56.
- Martin, K.J., Gonzalez, E.A & Slatopolsky, E.(2009). Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(11):2291-95.
- Molica, F., Morel, S., Kwak, B.R., Rohner-Jeanrenaud, F & Steffens, S.(2015). Adipokines at the crossroad between obesity and cardiovascular disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 113:553–566.
- Moore-Schiltz, L., Albert, J.M., Singer, M.E., Swain, J & Nock, N.L.(2015). Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Examination (NHANES) 2001-2010 data. *British Journal of Nutrition*, 114(6):924-35.
- Morais, J.B.S., Severo, J.S., Santos, I.R., Melo, S.R.S., Santos, R.O., Oliveira, A.R.S., Cruz, K.J.C & Marreiro, D.N.(2017). Role of magnesium in oxidative stress in individuals with obesity. *Biological Trace Element Research*,(176):20–26.
- Morais, J.B.S., Severo, J.S., Oliveira, A.R.S., Cruz, K.J.C., Dias, T.M.S., Assis, R.C., Colli, C & Marreiro, D.N.(2017).Magnesium status and its association with oxidative stress in obese women. *Biological Trace Element Research*, 175(2):306-311.
- Naithani, M., Bharadwaji, J & Darbari, A.(2014). Magnesium: The fifth electrolyte. *Journal of Medical Nutrition And Nutraceuticals*, 3(2):186-92.
- Nakai, K.(2012). Magnesium homeostasis and its disturbances. *Clinical Calcium*, 22(8):1167-1172.
- Nielsen, F.H., Johnson, L.K & Zeng, H.(2010) Magnesium supplementation improves indicators of low magnesium status and inflammatory stress in adults older than 51 years with poor quality sleep. *Magnesium Research*. 23(4):158-168.
- Niki, E.(2014). Biomarkers of lipid peroxidation in clinical material. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1840(2):809-817.

Niranjan, G., Anitha, D., Srinivasan, A.R., Velu, V.K., Venkatesh, C., Babu, M.S., Ramesh, R & Saha, S.(2014). Association of inflammatory sialoproteins, lipid peroxides and serum magnesium levels with cardiometabolic risk factors in obese children of South Indian population.(2014). *International Journal of Biomedical Science*, 10(2):118-23.

Ogden, C.L., Carroll, M.D., Kit, B.K & Flegal, K.M.(2013).Prevalence of obesity among adults: United States, 2011-2012. *NCHS Data Brief*,(131):1-8.

Oliveira, A.R., Cruz, K.J.C., Morais, J.B.S., Severo, J.S., Freitas, T.E., Veras, A.L., Romero, A.B.R & Marreiro, D.N.(2015). Magnesium status and its relationship with c-reactive protein in obese women. *Biological Trace Element Research*,168(2):296-302..

Oliveira, A.R., Cruz, K.J., Severo, J.S., Morais, J.B., Freitas, T.E., Araújo, R.S & Marreiro, D.D.(2017). Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 63(2):156-163.

Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C.H., Zampelas, A.D., Chrysohoou, C.A & Stefanadis, C.L.(2010). Dairy products consumption is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease in apparently healthy adults: the ATTICA study. *Journal of the American College of Nutrition*, v.29, p. 357-364.

Park, E.J., Lee, J.H., Yu, G.I., He, G., Ali, S.R., Holzer, R.G., Osterreicher, C.H., Takahashi, H & Karin, M. (2010). Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 140(2):197-208.

Patel, M.D.P., Kishore, K & Patel, D.J.(2014). Evaluation of oxidative stress and serum magnesium levels in South Indian obese males. *International Journal of Scientific Research*, 3(3):.229–230.

Peacock, M.(2010). Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(1):23-30.

Pham, P.C., Pham, P.A., Pham, S.V., Pham, P.T., Pham, P.M & Pham, P.T.(2014). Hypomagnesemia: a clinical perspective. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, 7: 219–230.

Prado, W.L., Lofrano, M.C., Oyama, L.M & Dâmaso, A.R.(2009). Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, 15(5).

Quamme, G.A.(2008). Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(2):230–235.

Rayssiguier, Y., Libako, P., Nowacki, W., Rock, E.(2010). Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnesium Research*, 23:73–80.

Rosanoff, A.(2010). Rising Ca:Mg intake ratio from food in USA Adults: a concern? *Magnesium Research*, 23(4):181-193.

Sales, C.H., Santos, A.R., Cintra, D.E & Colli, C.(2014). Magnesium-deficient high-fat diet: Effects on adiposity, lipid profile and insulin sensitivity in growing rats. *Clinical Nutrition*, 33(5):879-888.

Sato, H., Takeuchi, Y., Matsuda, K., Saito, A., Kagaya, S., Fukami, H., Ojima, Y & Nagasawa, T.(2017). Evaluation of the Predictive Value of the Serum Calcium-Magnesium Ratio for All-Cause and Cardiovascular Mortality in Incident Dialysis Patients. *Cardiorenal Medicine*, 8(1):50-60.

Severo, J.S., Morais, J.B.S., Freitas, T.E.C., Cruz, K.J.C., Oliveira, A.R.S., Poltronieri, F & Marreiro, D. M.(2015). Aspéctos metabólicos e nutricionais do magnésio. *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria*. 35:67-74.

Singh, K & Singh, S.(2015). Comparative Study on Malondialdehyde and Certain Antioxidants in North West obese Indians. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 6(3).

Song, Y., Dai, Q & He, K .(2013). Magnesium Intake, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *North American Journal of Medical Sciences*, 6(1): 9-15.

Suhett, L.G., Silveira, B.K.S., Filgueiras, M.S., Peluzio, M.D.C.G., Hermsdorff, H.H.M & Novaes JF.(2018). Inverse association of calcium intake with abdominal adiposity and C-reactive protein in Brazilian children. *Public Health Nutrition*. v.21, n.10, p:1912-1920, 2018.

Tangvarasittichai, S.(2015). Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 6(3):456–480.

Tascilar, M.E., Ozgen, I.T., Abaci, A., Serdar, M & Aykut.(2014). O. Trace elements in obese Turkish children. *Biological Trace Element Research*, 143(1):188-195.

Vannucchi, H., Monteiro, T.H. (2010). *Magnésio*. ILSI Brasil. São Paulo, 20p.

Volpe, S.L.(2013). Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition*, 4(3):378-83.

Warolin, J., Coenen, K.R., Kantor, J.L., Whitaker, I.E., Wang, I., Acra, S.A., Roberts, I & Buchowski, M.S.(2014). The relationship of oxidative stress, adiposity and metabolic risk factors in healthy Black and White American youth. *Pediatric Obesity*, 9(1):43-52.

Weaver, C. M.(2009). Should dairy be recommended as part of a healthy vegetarian diet? Point. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5):1634–1637.

Xue, Y & Fleet, J.C.(2009). Intestinal vitamin D receptor is required for normal calcium and bone metabolism in mice. *Gastroenterology*, 136(4):1317–27.

Yang, R.L., Li, W., Yue, P., Shi, Y.H & Le, G.W.(2011). Relation of plasma somatostatin levels with malondialdehyde in hyperlipidemic patients. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 20(2):220-224.

Yu, A. S.(2015). Claudins and the kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(1):11-19.

Zaakouk, A.M., Hassana, A.M & Tolba, O.A.(2016). Serum magnesium status among obese children and adolescents. *The Gazette of the Egyptian Paediatric Association*, 64(1):32–37.

Zheltova, A.A., Kharitonova, M.V., Iezhitsa, I.N & Spasov, A.A.(2016). Magnesium deficiency and oxidative stress: an update. *BioMedicine*, 6(4).

Zhu, Y.G., Zhang, S.M., Wang, J.Y., Xiao, W.Q., Wang, X.Y & Zhou, J.F.(2006). Overweight and obesity-induced oxidative stress in children. *Biomedical and Environmental Sciences*, 19(5):353-359.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Mickael de Paiva Sousa – 25%

Kyria Jayane Clímaco Cruz – 15%

Stéfany Rodrigues de Sousa Melo – 15%

Diana Stéfany Cardoso de Araújo – 15%

Tamires da Cunha Soares – 15%

Dilina do Nascimento Marreiro – 15%