

ASSOCIAZIONE TRA I LIVELLI DI MAGNESIO NEL SANGUE E LE FRATTURE OSSEE: UNA REVISIONE SISTEMATICA E UNA META-ANALISI DI STUDI OSSERVAZIONALI.

Studio scientifico

Dominguez et al. 2023. Nutrients 2023, 15(6), 1304;

Il magnesio è noto per la sua ampia distribuzione e il suo utilizzo in tutti i principali processi cellulari dell'organismo. Il magnesio è un componente delle ossa, ma la sua relazione con il rischio di fratture è sconosciuta. Questa revisione sistematica con meta-analisi mirava a indagare la relazione tra il magnesio presente nel sangue e il rischio di fratture. Sono stati analizzati quattro studi con 119.755 partecipanti ed è stato riscontrato che una minore concentrazione sierica di Mg corrispondeva ad un rischio maggiore di fratture. Questi risultati dimostrano come sia importante integrare il Magnesio per sostenere la salute delle ossa.

ABSTRACT

Il magnesio, un catione essenziale per numerosi processi cellulari, è un componente importante delle ossa. Tuttavia, la sua relazione con il rischio di fratture è ancora incerta. La presente revisione sistematica e la meta-analisi mirano a indagare quale sia la correlazione tra il Mg presente nel sangue e il rischio di fratture. Dall'inizio al 24 maggio 2022 è stata condotta una ricerca sistematica utilizzando diversi database tra cui PubMed/Medline e Scopus, inclusi studi osservazionali che hanno indagato i livelli di Mg nel sangue in relazione all'incidenza di fratture. Proiezioni di abstract e full-text, estrazioni di dati e valutazioni del rischio di bias sono state condotte da due ricercatori in modo indipendente. Eventuali incongruenze sono state risolte con l'intervento di un terzo autore. La scala Newcastle-Ottawa è stata utilizzata per valutare la qualità dello studio/il rischio di bias. Tra i 1332 documenti esaminati inizialmente, 16 sono stati recuperati come testi completi; di questi, quattro documenti sono stati inclusi nella revisione sistematica con un totale di 119.755 partecipanti. Abbiamo scoperto che concentrazioni sieriche inferiori di Mg erano associate a un rischio significativamente più elevato di comparsa di fratture (RR = 1,579; IC 95%: 1,216-2,051; p = 0,001; I² = 46,9%). La nostra revisione sistematica con meta-analisi suggerisce una forte associazione delle concentrazioni sieriche di Mg con

l'incidenza di fratture. Sono necessarie ulteriori ricerche per confermare i nostri risultati in altre popolazioni e per valutare se il Mg presente nel sangue sia potenzialmente rilevante nella prevenzione delle fratture, che continuano ad aumentare e rappresentano anche un costo sanitario significativo a causa della conseguente disabilità che comporta la frattura stessa.

INTRODUZIONE

Le fratture che si verificano in seguito a fragilità ossea sono senza dubbio un problema comune di salute pubblica molto rilevante in termini di salute del paziente, qualità della vita, per non parlare del costo economico delle cure ^[1,2,3]. L'incidenza delle fratture da fragilità ossea aumenta notevolmente con l'età ^[3,4,5], il che le fa continuare ad aumentare a causa dell'invecchiamento generale della popolazione mondiale ^[6]. Il rischio nel corso della vita di fratture osteoporotiche dopo i 50 anni è del 22% negli uomini e del 46% nelle donne. Si stima che oltre un terzo di tutte le fratture osteoporotiche mondiali si sia verificato in Europa nel 2000 ^[2,3,7]. Le fratture da fragilità ossea comportano non solo costi diretti ma anche spese successive derivanti dalla disabilità che provocano. La misura della gravità globale di una malattia, espressa come il numero di anni persi a causa della malattia, per disabilità o per morte prematura (DALY) attribuita alle fratture da fragilità ossea arriva a due milioni ogni anno in Europa, che supera il numero di anni attribuibili alla cardiopatia ipertensiva ^[1,4]. Esistono prove a sostegno del fatto che lo screening per l'alto rischio di fratture nelle cure primarie dovrebbe essere preso in considerazione e incluso nei sistemi sanitari in modo da ridurre l'incidenza di fratture, in particolare le fratture dell'anca ^[3]. I componenti minerali del corpo sono fattori chiave determinanti per la salute delle ossa, quindi sarebbe importante approfondire il loro ruolo per la prevenzione della fragilità. Sono stati attenzionati in particolare il calcio e la vitamina D nonostante il fatto che ci siano anche molti altri minerali che potrebbero giocare un ruolo importante ^[8]. Ci sono prove da studi sperimentali che dimostrano che il deficit di magnesio (Mg) è associato a modifiche nel numero e nell'attività degli osteoclasti e degli osteoblasti ^[9,10,11,12]. Pertanto, le precedenti indagini di Rude et al. hanno scoperto che il numero di osteoclasti aumentava significativamente con la deplezione di Mg ^[9]. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato in condizioni sperimentali che una minore quantità di Mg è associata ad un aumento dell'attività degli osteoclasti e ad una diminuzione dell'attività degli osteoblasti, suggerendo che questo effetto potrebbe essere annullato dall'integrazione di Mg ^[10,11,13,14,15]. Il Mg rappresenta quindi un elemento cruciale per una serie di processi cellulari, tra cui oltre 600 reazioni enzimatiche, tutti i processi di fosforilazione ossidativa, sintesi proteica, reazioni di produzione di energia, sintesi e stabilità dell'acido nucleico, così come la glicolisi ^[16], ed è anche un componente importante della matrice ossea. Circa il 67% del Mg presente nell'organismo si trova nel tessuto osseo ^[17]. Anche se il catione Mg dal punto di vista biologico è un elemento chiave per la salute delle ossa, gli studi presenti attualmente nella letteratura medica si riferiscono principalmente all'assunzione di Mg con la dieta, con risultati che mostrano come il Mg sia associato ad un aumento della densità minerale

ossea [18,19,20,21] e ad una tendenza alla riduzione dell'incidenza delle fratture [20,22]. Per il miglioramento della densità ossea ci sono prove più solide rispetto all'effetto benefico relativo alle fratture. Per quest'ultimo risultato, la maggior parte dei pochi studi disponibili sono piccoli o mal progettati, non permettendoci di formulare conclusioni definitive [20]. Esistono anche studi con risultati discordanti che valutano l'associazione del Mg presente nel sangue con l'incidenza di fratture. Pertanto, lo scopo della presente revisione sistematica e meta-analisi è stato quello di indagare l'impatto del Mg sul rischio di fratture, compresi gli studi osservazionali che si occupano di questo problema specifico.

MATERIALI E METODI

Questa revisione sistematica ha aderito alla dichiarazione PRISMA [23] e ha seguito un protocollo pre-pianificato ma non pubblicato. L'adesione alla checklist PRISMA 2020 è segnalata come materiale supplementare. Due ricercatori (NV e SC) hanno condotto in modo indipendente una ricerca bibliografica utilizzando diversi database, tra cui PubMed/Medline e Scopus, dall'inizio al 24 maggio 2022, coinvolgendo studi osservazionali che hanno indagato la correlazione tra il Mg presente nel sangue e l'incidenza di fratture conseguenti alla fragilità ossea. La strategia di ricerca includeva i concetti di Mg e fratture (magnes* AND fractur* in Pubmed) e adattati per Scopus. Eventuali incongruenze sono state risolte con l'intervento di un terzo autore (LJD). Non è stato utilizzato alcuno strumento di automazione.

Per l'inclusione degli studi nella meta-analisi, abbiamo considerato i seguenti criteri: (i) studi osservazionali (caso-controllo e longitudinali); (ii) valutazione del Mg nel siero in base al valore basale; (iii) riportare i dati riguardanti l'incidenza di fratture osteoporotiche; e (iv) scritto in inglese. Gli studi sono stati esclusi se: (i) non includevano esseri umani; (ii) Mg proveniente da altre fonti (ad esempio integrato con la dieta); o (iii) gli studi erano trasversali. Gli studi sono stati raggruppati secondo i criteri riportati. Due revisori (SC e NV) hanno esaminato indipendentemente gli studi e un terzo ricercatore senior (LJD) era disponibile in caso di divergenza di opinioni tra i due revisori. Questi due ricercatori (NV e SC) hanno estratto indipendentemente i dati chiave da ciascun articolo riportandoli su un foglio di calcolo Excel che ha la capacità di gestire i calcoli della deviazione standard. Un terzo ricercatore (LJD) ha rivisto in modo indipendente i dati. I dati estratti da ciascun articolo comprendevano: nomi degli autori, anno di pubblicazione, paese, condizione, disegno dello studio, condizione principale, informazioni demografiche, durata del follow-up (in mesi), tipo di fratture, numero e tipo di fattori di confondimento utilizzati nelle analisi multivariate.

RISULTATI

L'outcome primario del trial clinico era l'incidenza di eventuali fratture osteoporotiche, generali o specifiche (anca, vertebrali, polso, altre). Tutti i risultati erano compatibili tra loro.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLO STUDIO

Per valutare la qualità dello studio/rischio di bias, abbiamo utilizzato la scala Newcastle-Ottawa (NOS) [24]. Il NOS assegna un massimo di nove punti sulla base di tre parametri qualitativi: selezione, comparabilità ed esito. La valutazione iniziale è stata condotta in modo indipendente da uno degli autori (NV) e successivamente rivista da un altro autore indipendente (SC). Nel NOS, il rischio di bias è stato quindi considerato alto (<5/9 punti), moderato (6-7/9) o basso (8-9/9) [25]. Non è stato utilizzato alcuno strumento di automazione.

SINTESI E ANALISI DEI DATI

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando STATA versione 14.0 (StataCorp). L'analisi primaria ha valutato l'incidenza di fratture in base ai livelli di Mg nel sangue rispetto al valore di base. Abbiamo calcolato i rapporti di Risk Adjustment per il maggior numero di potenziali fattori confondenti disponibili in ciascuna analisi con i loro intervalli di confidenza al 95% (IC), applicando un modello a effetto casuale [26]. Per tutte le analisi, abbiamo considerato come riferimento il quantile più alto, che rappresenta una maggiore quantità di Mg. L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata dalla metrica I² e dalle statistiche χ^2 . Data la significativa eterogeneità (I² ≥ 50%, p < 0,05), e per i risultati con almeno dieci studi, prevediamo di condurre una serie di analisi di meta-regressione, in base al follow-up, ai livelli sierici di Mg, all'età media e alla percentuale di donne. Il bias di pubblicazione è stato valutato ispezionando visivamente i grafici a imbuto e utilizzando il test del bias di Eger [27]. L'analisi trim-and-fill è stata utilizzata per affrontare questo problema [28]. Per tutte le analisi, un valore p inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

CI. L'eterogeneità tra i risultati dello studio è stata calcolata calcolando le statistiche I-quadrato. Nel caso di un valore I-square < 50%, è stato utilizzato un modello a effetti fissi.

DISCUSSIONE

Nella presente revisione sistematica e meta-analisi, abbiamo mirato ad esaminare indagando gli studi idonei disponibili la correlazione tra il Mg presente nel sangue e il rischio di frattura per fragilità ossea. Si è partiti prendendo in considerazione inizialmente 1300 studi e dopo averli esaminati secondo le ultime direttive PRISMA ne rimanevano quattro con un totale di 119.755 partecipanti che sono stati inclusi nella meta-analisi. Tutti e quattro gli studi inclusi nella meta-analisi erano di alta qualità (valutazione qualità 9 per tutti e quattro su scala Newcastle-Ottawa). Abbiamo osservato una forte correlazione tra una minore concentrazione sierica di Mg e un rischio più elevato di fratture ossee. Questi risultati confermano il ruolo chiave che il Mg può svolgere sulla salute delle ossa e rappresentano un'ottima opportunità che potrebbe aiutare nella prevenzione delle fratture poiché l'ipomagnesemia è un fattore potenzialmente modificabile. Il numero di studi di qualità che indagano specificamente la relazione tra le concentrazioni sieriche di Mg e il rischio di fratture è ridotto a solo pochi studi. I quattro studi inclusi nella meta-analisi dopo la

procedura di selezione PRISMA provenivano dal Giappone e dall'Europa^[29,30,31,32]. Hayhoe et al. ha condotto uno studio su un sottogruppo casuale del Regno Unito di 4000 partecipanti della coorte European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk di 25.639 uomini e donne. Sono state eseguite analisi di regressione "aggiustata" multivariata per studiare le associazioni tra le fratture e la concentrazione di Mg nel sangue. Gli autori hanno riportato dati statisticamente significativi del rischio di fratture negli uomini in cui si dimostrava la correlazione tra la concentrazione sierica di Mg e le fratture della colonna vertebrale ($p = 0,02$) e tra la correlazione del Mg nel sangue e le fratture totali di anca, colonna vertebrale e polso ($p = 0,02$). Il secondo studio incluso nella presente meta-analisi ha valutato l'associazione delle concentrazioni sieriche di Mg al livello basale con il rischio di riportare fratture in 2245 uomini (di età compresa tra 42 e 61 anni) coinvolti nello studio prospettico di coorte Kuopio Ischemic Heart Disease. Dopo un "median follow-up" di 25,6 anni, il Mg presente nel sangue era associato in modo non lineare all'incidenza di fratture totali. L'hazard ratio (HR) aggiustato per l'età (IC 95%) per il rischio di fratture totale per i partecipanti al quartile inferiore rispetto a quelli al quartile superiore del Mg sierico era 2,10 (1,30-3,41), che persisteva dopo l'aggiustamento per più fattori di confondimento (1,99; 1,23-3,24). Anche dopo ulteriori aggiustamenti per parametri rilevanti, come la funzione renale, lo stato socioeconomico, lo stato psicofisico e la concentrazione di diversi oligoelementi, l'HR è rimasto statisticamente significativo: 1,80 (1,10-2,94). Allo stesso modo, per le fratture femorali, anche l'HR [IC] era significativo (2,13^[1,13-3,99]) nell'analisi completamente aggiustata. Questi risultati confermano fortemente la possibilità di intervenire in condizioni di bassa concentrazione di Mg per prevenire le fratture negli uomini caucasici^[30]. Il terzo studio ha utilizzato un database nazionale comprensivo di pazienti sottoposti a dialisi in Giappone. Gli autori hanno identificato 113.683 pazienti in trattamento dialitico senza precedenti di frattura dell'anca con livelli basali di Mg nel sangue. Le analisi di regressione logistica multivariata hanno mostrato che i pazienti nel quartile inferiore del Mg sierico avevano un rischio 1,23 volte più elevato di frattura dell'anca rispetto a quelli nel quartile più alto (IC 95%: 1,06-1,44; $p < 0,01$). Questi risultati sono stati coerenti sia per gli uomini che per le donne. Considerando la concentrazione di Mg nel sangue come una variabile continua, ogni aumento di 1 mg/dL di Mg sierico era associato a una riduzione del 14,3% del rischio di incidenza di fratture dell'anca (95% CI: da 3,8 a 23,8; $p < 0,01$). La percentuale della concentrazione sierica di Mg attribuibile alla popolazione per le fratture dell'anca era del 13,7% (IC 95%: da 3,7% a 22,7%), che era considerevolmente superiore a quella dei livelli sierici di calcio, fosfato sierico e ormone paratiroideo (PTH).^[31] Il quarto studio incluso nella nostra meta-analisi era uno studio longitudinale condotto su 358 pazienti sottoposti a trattamento di emodialisi. I tassi di incidenza delle fratture erano sorprendentemente diversi nei partecipanti con Mg sierico inferiore (inferiore a 2,6 mg/dL) rispetto a quelli con concentrazioni circolanti di Mg più elevate: 17,6% vs. 5,2% con un HR multi-aggiustato di 2,31 (IC 95% di 1,03, 5,17; $p = 0,03$). I partecipanti con minore concentrazione di Mg e bassa BMD (densità minerale ossea) presentavano un rischio di fratture 9,21 volte più elevato (IC 95% di 2,35-47,0; $p < 0,001$) rispetto ai partecipanti con concentrazioni sieriche di Mg

più elevate e BMD più elevata. Pertanto, l'aumento della concentrazione dei livelli di Mg nel sangue e una elevata densità minerale ossea della colonna lombare ha comportato un miglioramento significativo nella previsione del verificarsi di fratture^[32]. Considerando che due degli studi idonei ad essere inclusi nella nostra meta-analisi sono stati condotti su pazienti sottoposti a dialisi, vale la pena ricordare che ultimamente è stata prestata maggiore attenzione al ruolo importante svolto dal rene nell'omeostasi del Mg e al ruolo del Mg nelle comorbidità associate a malattia renale cronica (CKD). Ad esempio, l'aumento del rischio di mortalità per tutte le cause e per problematiche cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale cronica persiste anche dopo gli aggiustamenti per i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, indicando che altri fattori specifici per il rene possono contribuire a questo rischio^[33]. Recentemente, è stato suggerito che basse concentrazioni sieriche di Mg siano uno di questi fattori^[34]. L'aumento del Mg nella dieta in modelli sperimentali di CKD ha visto una diminuzione dello sviluppo della calcificazione arteriosa^[35], una ben nota conseguenza della CKD. È ampiamente riconosciuto che la calcificazione arteriosa è un importante processo fisiopatologico che porta a CVD nei pazienti con CKD e in molti casi porta alla mortalità^[36,37,38]. Circa l'80-90% dei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) presenta calcificazioni vascolari^[39]. Le calcificazioni dell'arteria coronarica sono indipendentemente e in maniera significativa associate al rischio di CVD, infarto del miocardio e insufficienza cardiaca nei pazienti con CKD^[40].

I disturbi del metabolismo osseo e la tendenza a sviluppare calcificazioni vascolari nei pazienti con CKD sembrano essere profondamente collegati. La ridotta formazione ossea è stata associata a calcificazioni coronariche nei pazienti con CKD non ancora in dialisi^[41]. Alcuni studi suggeriscono un legame tra bassa densità ossea e calcificazioni arteriose e rigidità vascolare nei pazienti con ESRD^[42,43]. È stato riportato che il Mg previene le calcificazioni nelle cellule vascolari della muscolatura liscia in coltura e nel tessuto aortico attraverso l'inibizione degli enzimi che contribuiscono al rimodellamento cardiaco^[44,45]. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, il Mg ha mostrato effetti benefici su molteplici parametri di CVD correlati alle calcificazioni vascolari, come il punteggio relativo alla propensione di sviluppare calcificazione e allo spessimento medio-intimale della carotide^[46,47,48]. Esistono prove coerenti che suggeriscono che il Mg abbia effetti benefici sulla salute delle ossa. Tuttavia, la maggior parte degli studi disponibili fa riferimento al Mg introdotto con la dieta e pochissimi alle concentrazioni sieriche di Mg. A questo proposito, ci sono prove convincenti che il Mg nella dieta sia associato ad un aumento della densità minerale ossea, mentre l'evidenza è meno chiara quando si tratta di fratture^[18,21,49].

Diversi meccanismi possono aiutare a spiegare i nostri risultati di una forte associazione tra Mg sierico e il verificarsi di fratture. Questi meccanismi includono l'effetto del Mg sulla modulazione dell'attività osteoclastica e osteoblastica^[12,13,14,15,50,51]; gli effetti significativi del Mg sulla densità ossea sia nei modelli sperimentali^[11] che negli studi clinici^[18,19,20,21,52]; le modifiche delle concentrazioni di altri nutrienti chiave necessari per la salute delle ossa, come il calcio, nonché l'importanza di livelli ottimali di Mg per il corretto funzionamento della vitamina/ormone D^[53,54,55,56,57] e PTH^[58, 59,60,61,62,63,64], modulatori cruciali per la salute

ossea; e l'associazione tra basse concentrazioni di Mg e l'infiammazione ^[65,66,67,68], che è stata associata a fragilità ossea e scheletrica ^[69]. Per quanto riguarda la modulazione dell'attività osteoblastica e osteoclastica, oltre alle indagini iniziali di Rude et al. che hanno mostrato un aumento del numero di osteoclasti nei sistemi modello animali che ricevono una dieta carente di Mg ^[9], ci sono recenti scoperte interessanti sull'associazione di basse concentrazioni di Mg con una maggiore attività osteoclastica e una riduzione dell'attività osteoblastica ^[13,14,15]. Ad esempio, uno studio sperimentale sui topi ha valutato l'effetto della carenza di Mg sulla vitalità e proliferazione dei precursori degli osteoclasti, nonché sull'espressione dell'mRNA dei geni correlati all'osteoclastogenesi. La carenza di Mg ha provocato un aumento del numero di cellule simili agli osteoclasti per diverse ossa (osso lungo e mascellare) e una maggiore espressione di geni correlati agli osteoclasti ^[13]. Alcuni di questi recenti studi sono stati condotti per poter migliorare e poter sviluppare determinati impianti proprio modulando le concentrazioni di Mg dato che questo minerale è biocompatibile e biodegradabile nel corpo umano e stimola le bio-risposte a livello cellulare e molecolare, con la potenziale funzione proprio di rimodellamento osseo ^[70]. Uno studio che ha esaminato il ruolo degli ioni Mg nella migrazione di linee cellulari simili agli osteoblasti ha rilevato che il trattamento con Mg ha aumentato il livello di espressione proteica di un marker di transizione epiteliale-mesenchimale. Inoltre, la localizzazione della giunzione cellulare Zona-occludens 1, una importante proteina a giunzione stretta, è stata distrutta dal trattamento con Mg, la sua localizzazione citoplasmatica è aumentata e anche l'attività della fosfatasi alcalina è aumentata. Questi risultati che denotano il meccanismo attraverso il quale il Mg è coinvolto nella migrazione degli osteoblasti possono essere rilevanti per la guarigione delle fratture, contribuendo potenzialmente a comprendere il processo di formazione ossea nei pazienti con osteoporosi e lesioni muscoloscheletriche ^[14]. Un altro studio ha indagato se la co-coltura di osteoblasti e osteoclasti negli impianti dove viene modulata la concentrazione di Mg possa influenzare il metabolismo osseo e il rimodellamento in seguito alla degradazione. In questo studio di Wu et al., le co-culture contenenti sia osteoblasti che formano l'osso che osteoclasti che riassorbono l'osso si è assistito ad un aumento significativo nella formazione di osteoblasti, mentre si è ridotta l'osteoclastogenesi nelle colture con alte concentrazioni di Mg ^[15]. Pertanto, le leghe a base di Mg sono diventate una categoria rilevante di materiali che sta attirando sempre più attenzione a causa del loro elevato potenziale di utilizzo come impianti ortopedici temporanei, essendo una valida alternativa agli impianti metallici non degradabili. Generalmente, gli impianti ortopedici temporanei devono essere rimossi dal corpo dopo un certo periodo. Al contrario, gli impianti biodegradabili, come gli impianti a base di Mg, eliminano la necessità di un secondo intervento chirurgico per rimuovere gli impianti già presenti ^[70]. Un altro meccanismo chiave che può aiutare a spiegare le nostre scoperte è la relazione tra vitamina D e Mg. Gli effetti della vitamina D come regolatore chiave del metabolismo del calcio e del fosforo sono ben noti ^[71]. È fondamentale ricordare che diverse fasi del metabolismo della vitamina/ormone D, compresa la sintesi epatica della 25-idrossivitamina D (25OHD) e il legame con la sua proteina di trasporto, nonché

l'attivazione della vitamina D in 1,25[OH]₂D, la forma attiva dell'ormone ottenuta con l'idrossilazione, hanno il Mg come cofattore ^[53,54,55,56,57]. Di conseguenza, in presenza di deficit di Mg, l'azione della vitamina D può essere ridotta. Inoltre, il Mg svolge un ruolo cruciale nella sintesi e nel metabolismo del PTH. Pertanto, il deficit di Mg impedisce la secrezione e/o la sintesi del PTH. ^[58,59,60,61] I pazienti con carenza di Mg possono presentare ipocalcemia nonostante alti livelli di PTH, suggerendo una resistenza all'azione del PTH a livello osseo e renale ^[62]. L'ipocalcemia dovuta al deficit di Mg, conseguenza della ridotta secrezione di PTH o alla resistenza periferica del PTH, peggiora ulteriormente in seguito alla mancanza della stimolazione del PTH sull'enzima 1-alfa-idrossilasi renale, con l'ulteriore peggioramento di deficit di vitamina D ^[53]. Questi eventi, cioè la carenza di Mg che porta a una ridotta sintesi di 1,25(OH)₂D e a una ridotta risposta del PTH, sono stati implicati nella condizione descritta "rachitismo Mg-dipendente resistente alla vitamina D" ^[54,63]. È stato precedentemente dimostrato che un'infusione di Mg ha stimolato un aumento non significativo di 1,25(OH)₂D e 25OHD ^[53], mentre un'infusione di una combinazione di Mg più vitamina D ha stimolato un aumento significativo sia l'1,25(OH)₂D che il 25OHD ^[64], confermando l'interazione tra Mg e vitamina D. Vale la pena ricordare che la vitamina D svolge un ruolo chiave non solo nel metabolismo del calcio ma anche nel metabolismo del Mg attraverso la stimolazione dell'assorbimento intestinale di Mg e la prevenzione dell'escrezione renale di Mg ^[72]. Pertanto, sembra che il deficit sia di Mg che di vitamina D, condizione molto diffusa oggi, si alimenti a vicenda, il che potrebbe ulteriormente peggiorare entrambi i deficit. La presenza concomitante di carenza di Mg e vitamina D può causare esiti clinicamente significativi, incluso un aumento del rischio di fratture da fragilità. ^[73] Un altro dei meccanismi chiave che possono aiutare a spiegare i nostri risultati è legato alle proprietà antiossidanti e antinfiammatorie del Mg ^[65,66,67,68,74]. Infatti, l'infiammazione e lo stress ossidativo sono meccanismi per i quali è stata dimostrata la correlazione con la fragilità ossea ^[69]. Numerosi studi sperimentali hanno dimostrato che la carenza di Mg causa l'aumento delle molecole proinfiammatorie IL-6, TNF-alfa, VCAM-1, IL-1-beta e PAI-1 ^[66,67]; aumento delle cellule infiammatorie circolanti ^[68]; e l'aumento della produzione e del rilascio delle proteine che intervengono nella fase acuta dell'infiammazione (cioè proteine del complemento, fibrinogeno e alfa2-macroglobulina) nel fegato ^[65,66].

Studi clinici hanno dimostrato che basse concentrazioni sieriche di Mg e diete povere di Mg sono fortemente correlate a un'infiammazione sistemica di basso grado ^[75,76,77]. Altri studi hanno riportato una relazione inversa dei marcatori di infiammazione con l'assunzione di Mg nella dieta e il Mg sierico. Il Women's Health Study ha riportato che l'assunzione di Mg con la dieta era inversamente associata alle concentrazioni sieriche di CRP ^[78]. Allo stesso modo, le analisi dei dati del database NHANES 1999-2002 hanno mostrato che l'assunzione di Mg era inversamente associata alle concentrazioni di CRP. Tra il 70% della popolazione studiata, che non assumeva integratori di Mg, l'assunzione di Mg con la dieta con concentrazione inferiore alla RDA era associata in maniera significativa ad un aumentato rischio di avere una concentrazione elevata di CRP ^[76]. Un

studio finlandese ha recentemente confermato la relazione significativamente inversa tra un basso apporto dietetico di Mg e le concentrazioni sieriche di hs-CRP^[79]. Una recente revisione sistematica e meta-analisi di 17 RCT (889 partecipanti) che hanno indagato su gli effetti degli integratori di Mg rispetto al placebo sui marcatori sierici di infiammazione hanno riportato una significativa riduzione della CRP sierica e un aumento dei livelli di ossido nitrico con l'integrazione di Mg rispetto al placebo. L'integrazione di Mg ha anche ridotto significativamente altri marcatori infiammatori, tra cui il fibrinogeno plasmatico, il membro della superfamiglia dei ligandi del fattore di necrosi tumorale 13B, la proteina ST2, la fosfatasi acida tartrato-resistente di tipo 5 e IL-1^[74] confermando le importanti azioni antinfiammatorie del Mg. Le basse concentrazioni sieriche di Mg sono principalmente dovute a una dieta povera di Mg, una caratteristica prevalente della dieta occidentale. Secondo le linee guida dietetiche per gli americani, circa il 49% della popolazione statunitense (comprendente tutte le fasce d'età) aveva un'assunzione di Mg inferiore al fabbisogno medio stimato^[80]. Ci sono altre stime che mostrano che oltre il 60% degli americani non soddisfa il valore di RDA a causa della bassa assunzione giornaliera di Mg^[76]. Ciò è molto probabilmente dovuto alle abitudini alimentari della popolazione con diete in cui i componenti principali sono prodotti trasformati e ultra-lavorati, e questa trasformazione industriale è responsabile della perdita di Mg in questo tipo di alimenti^[81]. I risultati della presente meta-analisi dovrebbero essere interpretati con i suoi limiti. In primo luogo, solo quattro studi sono stati identificati come idonei per le analisi secondo le direttive PRISMA. Sebbene si tratti di un numero ridotto, questi studi erano di buona qualità e il numero di partecipanti era adeguato (oltre 100.000). Un'altra limitazione è che gli studi sono stati condotti in Giappone e in Europa e due degli studi includevano pazienti in emodialisi. Sono necessari studi futuri condotti in altre popolazioni (ad esempio, Stati Uniti e altri paesi asiatici) per verificare se i nostri risultati sono replicati ed estendibili a tali popolazioni. L'altra limitazione riguarda il Mg sierico, un metodo utilizzato per valutare lo stato di Mg nella pratica clinica quotidiana. Il Mg è principalmente uno ione intracellulare, con solo l'1% del Mg corporeo totale contenuto nel sangue. Pertanto, il Mg sierico potrebbe non riflettere accuratamente lo stato globale del Mg corporeo perché diminuisce solo quando i depositi tissutali sono esauriti; pertanto, non è in grado di rivelare la maggior parte dei deficit di Mg da lievi a moderati, che sono spesso sottovalutati e non riconosciuti. Inoltre, i sintomi subclinici di deficit di Mg non sono generalmente specifici e non sono facilmente collegati ad alterazione elettrolitica non osservata dal medico^[16,82]. Tuttavia, il Mg sierico è il parametro attualmente disponibile negli studi. Si prevede che in futuro verrà sviluppato un metodo pratico per misurare il Mg intracellulare che possa essere utilizzato di routine in ambito clinico.

CONCLUSIONI

La nostra revisione sistematica con meta-analisi suggerisce una forte associazione e correlazione tra le concentrazioni di Mg nel sangue e il rischio di fratture da fragilità ossea. Sono necessarie ulteriori ricerche per replicare e confermare i risultati attuali in altre popolazioni e per valutare il potenziale ruolo del Mg nel sangue nella prevenzione delle fratture, che continuano ad aumentare e rappresentano un problema sanitario generale molto significativo a causa della disabilità che ne consegue.

Bibliografia

1. Lorentzon, M.; Abrahamsen, B. Osteoporosis epidemiology using international cohorts. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2022, 34, 280–288
2. Borgstrom, F.; Karlsson, L.; Ortsater, G.; Norton, N.; Halbout, P.; Cooper, C.; Lorentzon, M.; McCloskey, E.V.; Harvey, N.C.; Javaid, M.K.; et al. Fragility fractures in Europe: Burden, management and opportunities. *Arch. Osteoporos.* 2020, 15, 59
3. Kanis, J.A.; Norton, N.; Harvey, N.C.; Jacobson, T.; Johansson, H.; Lorentzon, M.; McCloskey, E.V.; Willers, C.; Borgstrom, F. SCOPE 2021: A new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch. Osteoporos.* 2021, 16, 82
4. Cooper, C.; Cole, Z.A.; Holroyd, C.R.; Earl, S.C.; Harvey, N.C.; Dennison, E.M.; Melton, L.J.; Cummings, S.R.; Kanis, J.A. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2011, 22, 1277–1288.
5. Oden, A.; McCloskey, E.V.; Kanis, J.A.; Harvey, N.C.; Johansson, H. Burden of high fracture probability worldwide: Secular increases 2010–2040. *Osteoporos. Int.* 2015, 26, 2243–2248.
6. Beard, J.R.; Officer, A.; de Carvalho, I.A.; Sadana, R.; Pot, A.M.; Michel, J.P.; Lloyd-Sherlock, P.; Epping-Jordan, J.E.; Peeters, G.; Mahanani, W.R.; et al. The World report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *Lancet* 2016, 387, 2145–2154.
7. Johnell, O.; Kanis, J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos. Int.* 2006, 17, 1726–1733
8. Rondanelli, M.; Faliva, M.A.; Barrile, G.C.; Cavioni, A.; Mansueto, F.; Mazzola, G.; Oberto, L.; Patelli, Z.; Pirola, M.; Tartara, A.; et al. Nutrition, Physical Activity, and Dietary Supplementation to Prevent Bone Mineral Density Loss: A Food Pyramid. *Nutrients* 2021, 14, 74
9. Rude, R.K.; Gruber, H.E.; Norton, H.J.; Wei, L.Y.; Frausto, A.; Kilburn, J. Reduction of dietary magnesium by only 50% in the rat disrupts bone and mineral metabolism. *Osteoporos. Int.* 2006, 17, 1022–1032
10. Rude, R.K.; Gruber, H.E.; Norton, H.J.; Wei, L.Y.; Frausto, A.; Mills, B.G. Bone loss induced by dietary magnesium reduction to 10% of the nutrient requirement in rats is associated with increased release of substance P and tumor necrosis factor- α . *J. Nutr.* 2004, 134, 79–85.
11. Rude, R.K.; Singer, F.R.; Gruber, H.E. Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 2009, 28, 131–141
12. Wu, L.; Luthringer, B.J.; Feyerabend, F.; Schilling, A.F.; Willumeit, R. Effects of extracellular magnesium on the differentiation and function of human osteoclasts. *Acta Biomater.* 2014, 10, 2843–2854

13. Belluci, M.M.; Schoenmaker, T.; Rossa-Junior, C.; Orrico, S.R.; de Vries, T.J.; Everts, V. Magnesium deficiency results in an increased formation of osteoclasts. *J. Nutr. Biochem.* 2013, 24, 1488–1498
14. Choi, S.; Kim, K.J.; Cheon, S.; Kim, E.M.; Kim, Y.A.; Park, C.; Kim, K.K. Biochemical activity of magnesium ions on human osteoblast migration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020, 531, 588–594
15. Wu, L.; Feyerabend, F.; Schilling, A.F.; Willumeit-Romer, R.; Luthringer, B.J.C. Effects of extracellular magnesium extract on the proliferation and differentiation of human osteoblasts and osteoclasts in coculture. *Acta Biomater.* 2015, 27, 294–304
16. Barbagallo, M.; Veronese, N.; Dominguez, L.J. Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity, and Metabolic Syndrome. *Nutrients* 2022, 14, 714.
17. Barbagallo, M.; Dominguez, L.J.; Galioto, A.; Ferlisi, A.; Cani, C.; Malfa, L.; Pineo, A.; Busardo, A.; Paolisso, G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. *Mol. Aspects Med.* 2003, 24, 39–52.
18. Orchard, T.S.; Larson, J.C.; Alghothani, N.; Bout-Tabaku, S.; Cauley, J.A.; Chen, Z.; LaCroix, A.Z.; Wactawski-Wende, J.; Jackson, R.D. Magnesium intake, bone mineral density, and fractures: Results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014, 99, 926–933
19. Tucker, K.L.; Hannan, M.T.; Chen, H.; Cupples, L.A.; Wilson, P.W.; Kiel, D.P. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 69, 727–736.
20. Groenendijk, I.; van Delft, M.; Versloot, P.; van Loon, L.J.C.; de Groot, L. Impact of magnesium on bone health in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2022, 154, 116233.
21. Ryder, K.M.; Shorr, R.I.; Bush, A.J.; Kritchevsky, S.B.; Harris, T.; Stone, K.; Cauley, J.; Tyllavsky, F.A. Magnesium intake from food and supplements is associated with bone mineral density in healthy older white subjects. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005, 53, 1875–1880.
22. Veronese, N.; Stubbs, B.; Solmi, M.; Noale, M.; Vaona, A.; Demurtas, J.; Maggi, S. Dietary magnesium intake and fracture risk: Data from a large prospective study. *Br. J. Nutr.* 2017, 117, 1570–1576
23. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* 2021, 88, 105906
24. Luchini, C.; Stubbs, B.; Solmi, M.; Veronese, N. Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World J. Meta-Anal.* 2017, 5, 80–84
25. Luchini, C.; Veronese, N.; Nottegar, A.; Shin, J.I.; Gentile, G.; Granzio, U.; Soysal, P.; Alexinschi, O.; Smith, L. Assessing the quality of studies in meta-research: Review/guidelines on the most important quality assessment tools. *Pharm. Stat.* 2021, 20, 185–195.
26. DerSimonian, R.; Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* 1986, 7, 177–188
27. Egger, M.; Smith, G.D.; Schneider, M.; Minder, C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 1997, 315, 629–634.
28. Duval, S.; Tweedie, R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* 2000, 56, 455–463
29. Hayhoe, R.P.; Lentjes, M.A.; Luben, R.N.; Khaw, K.T.; Welch, A.A. Dietary magnesium and potassium intakes and circulating magnesium are associated with heel bone ultrasound attenuation and osteoporotic fracture risk in the EPIC-Norfolk cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 102, 376–384.
30. Kunutsor, S.K.; Whitehouse, M.R.; Blom, A.W.; Laukkanen, J.A. Low serum magnesium levels are associated with increased risk of fractures: A long-term prospective cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2017, 32, 593–603
31. Sakaguchi, Y.; Hamano, T.; Wada, A.; Hoshino, J.; Masakane, I. Magnesium and Risk of Hip Fracture among

Patients Undergoing Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 29, 991–999.

32. Hori, M.; Yasuda, K.; Takahashi, H.; Yamazaki, C.; Morozumi, K.; Maruyama, S. Impact of serum magnesium and bone mineral density on systemic fractures in chronic hemodialysis patients. *PLoS ONE* 2021, 16, e0251912.

33. Matsushita, K.; van der Velde, M.; Astor, B.C.; Woodward, M.; Levey, A.S.; de Jong, P.E.; Coresh, J.; Gansevoort, R.T. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: A collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010, 375, 2073–2081

34. Leenders, N.H.J.; Vervloet, M.G. Magnesium: A Magic Bullet for Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease? *Nutrients* 2019, 11, 455

35. Zelt, J.G.; McCabe, K.M.; Svajger, B.; Barron, H.; Laverty, K.; Holden, R.M.; Adams, M.A. Magnesium Modifies the Impact of Calcitriol Treatment on Vascular Calcification in Experimental Chronic Kidney Disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2015, 355, 451–462.

36. Blacher, J.; Guerin, A.P.; Pannier, B.; Marchais, S.J.; London, G.M. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001, 38, 938–942

37. London, G.M.; Guerin, A.P.; Marchais, S.J.; Metivier, F.; Pannier, B.; Adda, H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol. Dial Transplant.* 2003, 18, 1731–1740

38. Peeters, M.J.; van den Brand, J.A.; van Zuilen, A.D.; Koster, Y.; Bots, M.L.; Vervloet, M.G.; Blankestijn, P.J.; Wetzels, J.F. Abdominal aortic calcification in patients with CKD. *J. Nephrol.* 2017, 30, 109–118

39. Toussaint, N.D.; Lau, K.K.; Strauss, B.J.; Polkinghorne, K.R.; Kerr, P.G. Determination and validation of aortic calcification measurement from lateral bone densitometry in dialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 4, 119–127.

40. Chen, J.; Budoff, M.J.; Reilly, M.P.; Yang, W.; Rosas, S.E.; Rahman, M.; Zhang, X.; Roy, J.A.; Lustigova, E.; Nessel, L.; et al. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death among Patients with Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol.* 2017, 2, 635–643

41. Barreto, D.V.; Barreto Fde, C.; Carvalho, A.B.; Cuppari, L.; Draibe, S.A.; Dalboni, M.A.; Moyses, R.M.; Neves, K.R.; Jorgetti, V.; Miname, M.; et al. Association of changes in bone remodeling and coronary calcification in hemodialysis patients: A prospective study. *Am. J. Kidney Dis.* 2008, 52, 1139–1150

42. London, G.M.; Marchais, S.J.; Guerin, A.P.; Boutouyrie, P.; Metivier, F.; de Vernejoul, M.C. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 19, 1827–1835

43. London, G.M.; Marty, C.; Marchais, S.J.; Guerin, A.P.; Metivier, F.; de Vernejoul, M.C. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 1943–1951.

44. Louvet, L.; Buchel, J.; Stepan, S.; Passlick-Deetjen, J.; Massy, Z.A. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrol. Dial Transplant.* 2013, 28, 869–878

45. Villa-Belosta, R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS ONE* 2017, 12, e0178872.

46. Mortazavi, M.; Moeinzadeh, F.; Saadatnia, M.; Shahidi, S.; McGee, J.C.; Minagar, A. Effect of magnesium supplementation on carotid intima-media thickness and flow-mediated dilatation among hemodialysis patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur. Neurol.* 2013, 69, 309–316.

47. Bressendorff, I.; Hansen, D.; Schou, M.; Pasch, A.; Brandi, L. The Effect of Increasing Dialysate Magnesium on Serum Calcification Propensity in Subjects with End Stage Kidney Disease: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018, 13, 1373–1380

48. Bressendorff, I.; Hansen, D.; Schou, M.; Silver, B.; Pasch, A.; Bouchelouche, P.; Pedersen, L.; Rasmussen, L.M.; Brandi, L. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity—A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial. *Kidney Int. Rep.* 2017, 2, 380–389

49. Farsinejad-Marj, M.; Saneei, P.; Esmailzadeh, A. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2016, 27, 1389–1399
50. Castiglioni, S.; Cazzaniga, A.; Albisetti, W.; Maier, J.A. Magnesium and osteoporosis: Current state of knowledge and future research directions. *Nutrients* 2013, 5, 3022–3033.
51. Aydin, H.; Deyneli, O.; Yavuz, D.; Gozu, H.; Mutlu, N.; Kaygusuz, I.; Akalin, S. Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010, 133, 136–143
52. Chang, J.; Yu, D.; Ji, J.; Wang, N.; Yu, S.; Yu, B. The Association between the Concentration of Serum Magnesium and Postmenopausal Osteoporosis. *Front. Med.* 2020, 7, 381
53. Rude, R.K.; Adams, J.S.; Ryzen, E.; Endres, D.B.; Niimi, H.; Horst, R.L.; Haddad, J.G., Jr.; Singer, F.R. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985, 61, 933–940.
54. Reddy, V.; Sivakumar, B. Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets. *Lancet* 1974, 1, 963–965
55. Uwitonze, A.M.; Razzaque, M.S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2018, 118, 181–189
56. Zittermann, A. Magnesium deficit? Overlooked cause of low vitamin D status? *BMC Med.* 2013, 11, 229.
57. Risco, F.; Traba, M.L. Influence of magnesium on the in vitro synthesis of 24,25-dihydroxyvitamin D₃ and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Magnes Res.* 1992, 5, 5–14.
58. Anast, C.S.; Mohs, J.M.; Kaplan, S.L.; Burns, T.W. Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency. *Science* 1972, 177, 606–608
59. Medalle, R.; Waterhouse, C.; Hahn, T.J. Vitamin D resistance in magnesium deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 1976, 29, 854–858.
60. Rude, R.K.; Oldham, S.B.; Sharp, C.F., Jr.; Singer, F.R. Parathyroid hormone secretion in magnesium deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978, 47, 800–806
61. Mutnuri, S.; Fernandez, I.; Kochar, T. Suppression of Parathyroid Hormone in a Patient with Severe Magnesium Depletion. *Case Rep. Nephrol.* 2016, 2016, 2608538
62. Rude, R.K.; Oldham, S.B.; Singer, F.R. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin. Endocrinol.* 1976, 5, 209–224
63. Rosler, A.; Rabinowitz, D. Magnesium-induced reversal of vitamin-D resistance in hypoparathyroidism. *Lancet* 1973, 1, 803–804
64. Fuss, M.; Bergmann, P.; Bergans, A.; Bagon, J.; Cogan, E.; Pepersack, T.; Van Gossum, M.; Corvilain, J. Correction of low circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D by 25-hydroxyvitamin D during reversal of hypomagnesaemia. *Clin. Endocrinol.* 1989, 31, 31–38.
65. Bussiere, F.I.; Tridon, A.; Zimowska, W.; Mazur, A.; Rayssiguier, Y. Increase in complement component C3 is an early response to experimental magnesium deficiency in rats. *Life Sci.* 2003, 73, 499–507
66. Mazur, A.; Maier, J.A.; Rock, E.; Gueux, E.; Nowacki, W.; Rayssiguier, Y. Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, 458, 48–56
67. Malpuech-Brugere, C.; Nowacki, W.; Daveau, M.; Gueux, E.; Linard, C.; Rock, E.; Lebreton, J.; Mazur, A.; Rayssiguier, Y. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat. *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 1501, 91–98
68. Galland, L. Magnesium and immune function: An overview. *Magnesium* 1988, 7, 290–299.

69. Zhou, F.; Zhang, G.; Wu, Y.; Xiong, Y. Inflammasome Complexes: Crucial mediators in osteoimmunology and bone diseases. *Int. Immunopharmacol.* 2022, 110, 109072
70. Antoniac, I.; Miculescu, M.; Manescu Paltanea, V.; Stere, A.; Quan, P.H.; Paltanea, G.; Robu, A.; Earar, K. Magnesium-Based Alloys Used in Orthopedic Surgery. *Materials* 2022, 15, 1148
71. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266–281.
72. Ward, R.E.; Orkaby, A.R.; Chen, J.; Hshieh, T.T.; Driver, J.A.; Gaziano, J.M.; Djousse, L. Association between Diet Quality and Frailty Prevalence in the Physicians' Health Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020, 68, 770–776.
73. Erem, S.; Atfi, A.; Razzaque, M.S. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2019, 193, 105400
74. Veronese, N.; Pizzol, D.; Smith, L.; Dominguez, L.J.; Barbagallo, M. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2022, 14, 679
75. Song, Y.; Li, T.Y.; van Dam, R.M.; Manson, J.E.; Hu, F.B. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007, 85, 1068–1074
76. King, D.E.; Mainous, A.G., 3rd; Geesey, M.E.; Woolson, R.F. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J. Am. Coll. Nutr.* 2005, 24, 166–171.
77. Guerrero-Romero, F.; Bermudez-Pena, C.; Rodriguez-Moran, M. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome. *Magnes Res.* 2011, 24, 45–53
78. Song, Y.; Ridker, P.M.; Manson, J.E.; Cook, N.R.; Buring, J.E.; Liu, S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005, 28, 1438–1444.
79. Konstari, S.; Sares-Jaske, L.; Heliovaara, M.; Rissanen, H.; Knekt, P.; Arokoski, J.; Sundvall, J.; Karppinen, J. Dietary magnesium intake, serum high sensitivity C-reactive protein and the risk of incident knee osteoarthritis leading to hospitalization—A cohort study of 4953 Finns. *PLoS ONE* 2019, 14, e0214064
80. U.S. Department of Health and Human Services; U.S. Department of Agriculture; U.S. Dietary Guidelines Advisory Committee. *Dietary Guidelines for Americans, 2015–2020, 8th ed.; For Sale by the Superintendent of Documents; U.S. Government Printing Office: Washington, DC, USA, 2015; p. xvii. 122p.*
81. Workinger, J.L.; Doyle, R.P.; Bortz, J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients* 2018, 10, 1202
82. Dominguez, L.; Veronese, N.; Barbagallo, M. Magnesium and Hypertension in Old Age. *Nutrients* 2020, 13, 139.

