

Rol del Magnesio en la Eficacia de Fármacos Hipoglicemiantes

FERNANDO HUACHIN, RONAL HUAPAYA, OMAR HUATUCO

Estudiantes del Tercer Año de Medicina Humana. Facultad de Medicina de San Fernando

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue el de demostrar que la deficiencia de magnesio inhibe el uso de glucosa, estimulada por la insulina, basal y exógena, e hipoglicemiantes orales. Se utilizaron 21 ratas albinas (250 - 300 g) a las cuales se les extrajo el músculo sóleo, para incubación en medio Ringer-Krebs, con presencia o ausencia de magnesio y con una cantidad conocida de glucosa (6×10^{-3} mol/L). El dosaje de las muestras obtenidas de los medios se realizó antes y después de la incubación, con una prueba de glucosa enzimática, realizándose las lecturas en espectrofotómetro. El estudio se dividió en tres etapas: en la primera, se vió la interacción con calcio y magnesio; en la segunda, la interacción con insulina a una concentración de 1 mU/L; y en la tercera, la interacción con hipoglicemiantes orales: clorpropamida y glibenclamida. Observamos mayor utilización de glucosa por parte del músculo en los medios que contenían tanto calcio como magnesio, que en los que no tenían magnesio pero sí calcio; esto se vió tanto con la insulina basal como exógena. En la interacción con sulfonilúreas existió una disminución del uso de glucosa en el medio sin magnesio; siendo mayor ésta con la sulfonilúrea de primera generación que con la de segunda generación. Estos resultados nos sugieren que los niveles de utilización tisular de glucosa basal y estimulada por hipoglicemiantes son dependientes de la concentración de magnesio, encontrándose disminuída en situaciones de hipomagnesemia.

Palabras claves: magnesio, agentes hipoglicémicos, calcio, clorpropamida, glibenclamida.

ROLE OF MAGNESIUM IN THE EFFICACY OF HYPOGLYCEMIC AGENTS.

SUMMARY

We wanted to demonstrate that magnesium deficiency inhibits basal or exogenous insulin and oral hypoglycemic stimulated glucose utilization. Soleal muscle was removed from twenty-one albino rats (250-300 g) for incubation in Ringer-Krebs media in the presence or absence of magnesium and with a known quantity of glucose (6×10^{-3} mol/L). Samples were studied with spectrophotometer before and after incubation with enzymatic glucose. The study involved three stages: in the first, we observed calcium and magnesium interaction; in the second, insulin interaction; and in the third interaction with oral hypoglycemic agents, chlorpropamide and glybenclamide. With basal and exogenous insulin we observed more muscle utilization of glucose in the media that contained calcium and magnesium than in those with calcium but no magnesium. With sulphonilureas interaction there was a decrease of glucose utilization in the medium without magnesium, more with first than second generation sulphonilurea. These results suggest that both tissue utilization of basal glucose and glucose stimulated by hypoglycemic agents depend on magnesium concentration and are decreased with hypomagnesemia.

Key words: magnesium, hypoglycemic agents, calcium, chlorpropamide, glybenclamide.

INTRODUCCION

Desde hace algún tiempo, el magnesio ha cobrado singular importancia bioquímica, fisiológica y terapéutica. Un número considerable de estudios sugieren que debería ser seriamente considerado, en condiciones tales como: enfermedad isquémica de miocardio, arritmias cardíacas e infarto de miocardio. Así se apunta que algunos de los beneficios ocurren probablemente a causa de que el magnesio previene un aumento de las concentraciones intracelulares de sodio y calcio (^{1,2}). El mag-

nesio es un cofactor para la Na^+/K^+ ATPasa y parece inhibir directamente la salida de potasio (²). El magnesio (especialmente el MgCl_2), es útil para el tratamiento de la hipopotasemia. Además de oponerse a la entrada de calcio, el magnesio compete con este en la fijación a la troponina C. Así, es beneficioso en la medida que:

- La sobrecarga de calcio media la lesión de repertusión de las células endoteliales y miocitos (³).
- Los cambios de la concentración de potasio contribuyen a las arritmias isquémicas (³).
- Se opone a la liberación de catecolaminas de la glándula suprarrenal (^{4,5}).

Se ha mencionado también su rol en el tratamiento del asma bronquial, aunque se refiere menor efectividad que con los B_2 agonistas (⁶). Si bien no se ha aclarado aún de forma consistente la patogénesis de la resistencia a la insulina, en diversas patologías se sabe que esta

Correspondencia:

Fernando Huachin
Edificio Mochica 401 - Urb. Túpac Amaru. San Luis
Lima 30 - Perú

entidad, con el curso de una hiperinsulinemia secundaria, es un factor predisponente para el desarrollo de aterosclerosis (^{7,8,9,10}). Al parecer la deficiencia de magnesio jugará un rol importante en la aparición de la resistencia a la insulina (^{11, 12, 13}).

Un estudio realizado recientemente muestra que en los pacientes hipertensos existe una resistencia a la captación de glucosa, estimulada por la insulina. Además, el hallazgo de hiperinsulinemia es común en pacientes obesos, ya que éstos requieren de niveles más elevados de insulina para mantener niveles normales de glicemia. Entonces, sería la hiperinsulinemia el lazo entre diabetes, obesidad e hipertensión (¹⁴).

Se ha postulado que los posibles mecanismos de esta hipertensión producida o facilitada por la insulina serían:

- a) Aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo renal (efecto antinatriurético).
- b) Aumento de la actividad simpática.
- c) Alteración en el transporte intracelular de calcio y otros iones divalentes.
- d) Otros mecanismos todavía desconocidos (¹⁵).

A la luz de las últimas investigaciones y de los importantes avances en el conocimiento de la patogenia de la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), al parecer la resistencia a la insulina precedería a la enfermedad y una historia familiar positiva de DMNID sería el factor de riesgo más importante.

Muchos avances se han logrado en el tratamiento de la DMNID, tal es así que ahora, el tratamiento se basa en: medidas dietéticas, tratamiento con sulfonilúreas e insulina, además de adyuvantes y otras alternativas en vías de investigación (¹⁶).

Las sulfonilúreas, que en el momento actual son los hipoglicemiantes orales de mayor uso, tuvieron un descubrimiento casual, siendo Joubatières quien las introdujo en el tratamiento de la diabetes.

Las sulfonilureas aparte, de sus conocidos efectos secretagogos a nivel pancreático sobre las células β , tendrían muchos efectos extrapancreáticos, por ejemplo: el incremento del número de receptores para insulina en el hígado, músculos y adipocitos; el incremento en la actividad del sistema adenilciclasa en tejidos graso, renal, y a nivel de cerebro y plaquetas; la inhibición de la gluconeogénesis hepática y el aumento de la captación de glucosa en músculo, tanto por receptores independientes de insulina, como por aumento del número de uniones para el receptor de insulina (^{17,18,19}). Sin embargo, estos últimos efectos, se presentan siempre y cuando exista una cantidad mínima de insulina circulante (²⁰).

Al parecer, los niveles disminuidos de magnesio no sólo podrían ocasionar resistencia a la insulina, sino que también afectarían de manera importante la acción de éstos fármacos a nivel extrapancreático, así como también la acción de la insulina en el órgano efector (¹⁹).

A pesar de los estudios presentados, en donde se menciona el rol del magnesio en diversas patologías, aún hay muchas dudas sobre su protagonismo. Así, nuestro objetivo se centró en demostrar que la deficiencia de magnesio, inhibe el uso de glucosa estimulada por insulina, basal o exógena, o por acción de las sulfonilúreas.

MATERIAL Y METODOS

Para el presente experimento utilizamos 21 ratas albinas (250 - 300 g), a las cuales se les anestesió con pentobarbital (45 mg/kg), lue-

go de lo cual se extrajeron los músculos sóleos, los mismos que fueron colocados en solución salina fría. En seguida se colocaron los músculos con los respectivos reactivos en un medio fisiológico de incubación para músculo sóleo que consta de 5 ml de solución Ringer-Krebs (NaCl 0,154 M/ KCl 0,154 M / CaCl₂ 0,11 M / 0,1 M, Buffer Fosfato: pH 7,4/ MgSO₄ 7 H₂O: 0,154 M) con 6×10^{-3} mol/L de glucosa. El medio se mantuvo oxigenado con un aparato insuflador de aire, a una temperatura de 37 °C por una hora.

El dosaje de glucosa se realizó en el medio antes y después de la incubación del músculo sóleo, para lo cual se utilizó una prueba de glucosa enzimática (método colorimétrico según Trinder) del laboratorio Wiener Lab, y las lecturas fueran realizadas con un espectrofotómetro Gillford Instrument 240, a 505 nm.

- 1) **Interacción con Calcio y Magnesio.**- Para esta prueba se utilizó 2 ratas albinas, tomando como base el diseño experimental antes presentado. Utilizamos dos tipos de soluciones Ringer-Krebs, una normal (con magnesio) y otra en la cual se suprimió el magnesio.
- 2) **Interacción con Insulina.**- Utilizamos 7 ratas, dividiéndose la prueba en 2 partes:

2.1) **In Vitro.**- En el cual se utilizó 6 ratas, procediendo según el protocolo. Para esta prueba se añadió insulina cristalina Actropio HM(100 UI/mL) lográndose una concentración en el medio de 1 mU/L.

2.2) **In Vivo.**- Se utilizó una rata, a la cual 30 minutos antes de extraer el músculo sóleo se le administró insulina cristalina (6 U/kg de peso) y se prosiguió de acuerdo al protocolo.

- 3) **Interacción con hipoglicemiantes orales (Sulfonilúreas).**- Se utilizó 12 ratas albinas, dividiéndose la prueba en dos partes:

3.1) **Interacción con Clorpropamida:** Sulfonilúrea de primera generación, se utilizó 6 ratas, y se realizó la primera lectura antes de introducir el fármaco (1mmol/L); para realizar la segunda lectura se procesó el sistema en una centrífuga Labofuge I Heraeus Chrtis (HC 121) a 2,900 RPM por 10 minutos.

3.2) **Interacción con Glibenclamida:** Sulfonilúrea de segunda generación: Se siguió el procedimiento anterior.

Los experimentos con insulina *in vitro* y con las sulfonilúreas tuvieron un análisis estadístico mediante la prueba t de Student. Las diferencias fueron consideradas como significativas cuando la P era inferior a 0,05.

RESULTADOS

Observamos una utilización de glucosa en todos los experimentos realizados, la cual fue de diferente magnitud según las condiciones creadas en cada medio de incubación (fig. 1).

Interacción con Calcio y Magnesio: Fue evaluada tanto con insulina basal (sin adición de insulina al medio) como con la insulina exógena (aplicada al medio de incubación), observándose una mayor utilización con esta última. Tabla I.

Asimismo, en el medio que contenía calcio y magnesio se apreció una mayor utilización de glucosa que en el medio que no contenía magnesio, pero si calcio, ocurriendo esto tanto con insulina basal como con insulina exógena. Fig. 2.

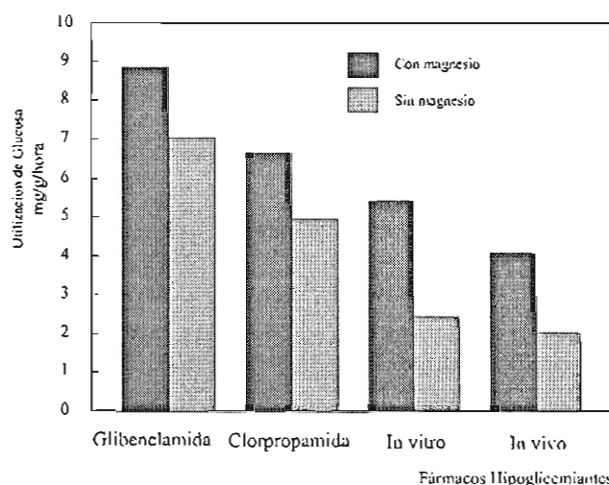


Fig. 1: Rol de magnesio en la utilización de glucosa, por el músculo sóleo, inducido por hipoglicemiantes

TABLA 1.- Utilización de glucosa por el músculo sóleo (mg/g/h) por interacción entre calcio y magnesio

Insulina	Con magnesio y con calcio	Sin magnesio y con calcio
Basal	4,18	2,03
Exógena	5,75	4,32

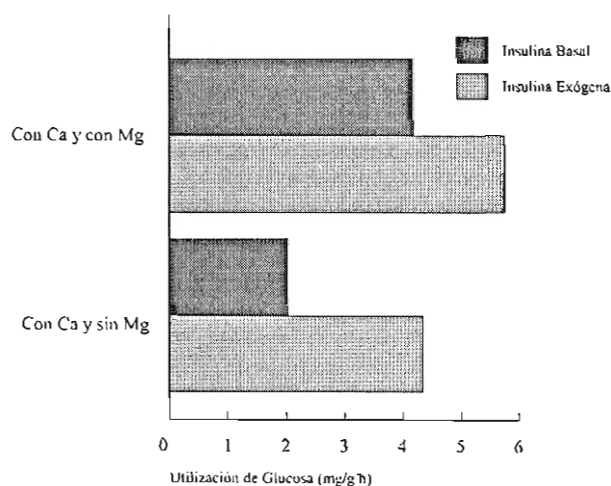


Fig. 2: Interacción entre calcio y magnesio en la utilización de glucosa.

Interacción con Insulina: Se observó una inhibición de la utilización de glucosa con la preparación sin magnesio tanto cuando la insulina fue aplicada *in vivo* como *in vitro* (tabla 2). También apreciamos que la utilización de glucosa fue mayor en el medio con magnesio que tuvo aplicación de insulina *in vitro*.

Interacción con Sulfonilúreas: Igual que en los casos anteriores se observó una disminución de la utilización de la glucosa en el medio

sin magnesio, evidenciándose, además, que en el medio con glibenclamida existió una mayor utilización que en el medio con clorpropamida (Tabla 3).

TABLA 2.- Utilización de glucosa por el músculo sóleo (mg/g/h): interacción con insulina

Interacción con Insulina exógena	Con magnesio	Sin magnesio
In vivo(*)	4,07	2,02
In vitro(**)	5,42(***)	2,43

(*) La administración se realizó 30 minutos antes de extraer el músculo sóleo.

(**) Obteniendo una concentración de insulina de 1 mU/L en el medio de incubación.

(***) $p < 0,05$, comparándose preparaciones con y sin magnesio.

TABLA 3: Utilización de glucosa por el músculo sóleo (mg/g/h): Interacción con Sulfonilúrea.

Sulfonilúrea	Medio de Incubación	
	Con magnesio	Sin magnesio
Clorpropamida(*)	6,65 ± 0,12	4,96 ± 0,80
Glibenclamida(*)	8,04 ± 0,09	7,04 ± 0,60

(*) $p < 0,05$, comparándose preparación con y sin magnesio

DISCUSION

Nuestros resultados, tanto *in vivo* como *in vitro*, concuerdan con los estudios previos que indican la relación entre la deficiencia del magnesio y la utilización de la glucosa (11,19). A diferencia del estudio realizado por Stefikova y col.(19) nosotros evidenciamos que aún con insulina basal existe una disminución de la utilización de glucosa en condiciones de hipomagnesemia, esto significa que la hipomagnesemia ejercería su efecto aún con concentraciones mínimas de insulina. En nuestro estudio encontramos una mayor utilización de glucosa a diferencia del estudio realizado por Dzurik y col (11) lo cual puede deberse al tipo de insulina empleada y las condiciones del medio de incubación.

La insulina según el modo de aplicación (*in vivo* o *in vitro*) tuvo diferente efecto en la utilización de glucosa por el músculo sóleo. Al igual que Stefikova y col, encontramos que es mayor en el segundo caso, la cual puede atribuirse a que en este experimento (*in vitro*) la concentración de insulina es estable, mientras que en el primer caso (*in vivo*) está supeditada al tiempo necesario para alcanzar el pico máximo de concentración en el animal de experimentación (8).

También evidenciamos que la hipomagnesemia afecta en mayor grado la utilización de glucosa mediada por la insulina que por hipoglicemiantes orales. Esto concuerda con los estudios previos de otros investigadores (8,20), donde se señala que la acción extrapancreática de los hipoglicemiantes orales es realizada siempre y cuando exista insulina. Además estos resultados estarían corroborando el nexo entre la resistencia a la insulina y los niveles disminuidos de magnesio (7,9,11,17).

Finalmente, encontramos que la hipomagnesemia afecta en menor grado a la sulfonilúrea de segunda generación (glibenclamida) en relación a la de primera generación (clorpropamida) mostrando mayor eficacia con una consiguiente mejor potencialidad terapéutica.

CONCLUSIONES

- 1) La eficacia de los fármacos hipoglicemiantes orales se ve disminuída en un medio deficiente de magnesio.
- 2) La depleción de los niveles del ión magnesio inhibe el uso de glucosa estimulada por insulina, tanto basal como exógena.
- 3) La eficacia de las sulfonilúreas de primera generación (clorpropamida) en relación a las de segunda generación (glibenclamida) se ve disminuída en condiciones de hipomagnesemia.
- 4) El papel del magnesio en la regulación del uso de glucosa por los tejidos periféricos (músculo sóleo) sería de coadyuvante.

RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados del estudio sería recomendable monitorizar los niveles de magnesio en los pacientes diabéticos, para evaluar de esta forma la eficacia del tratamiento de estos pacientes con hipoglicemiantes orales o insulina.

AGRADECIMIENTO

Por su asesoría en la realización de este trabajo a los Drs.:

- Hilda Jurupe Chico, Profesora Principal de la Sección de Farmacología, UNMSM.
- Raquel Oré Sifuentes y Silvia Suárez Cunza, Profesoras del Centro de Investigación de Bioquímica y Nutrición "E. Guzmán Barrón" UNMSM.
- Hugo Arbañil, Médico Asistente del Servicio de Endocrinología del Hospital General Nacional Dos de Mayo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cassacelis W; Magnesio e Infarto de Miocardio. The Lancet. Vol 343. 1994. Pag. 807 - 809.
- 2) Kiyosue T; Arta M Magnesium restores high k induced inactivation of the fast Na channel in Guinea pig ventricular muscle. Pfluger Archives. Vol 395. 1982. Pag 78-80.
- 3) Banai S, Hagoths M, Epsteins; Influence of the extracellular magnesium on capillary endothelial cell proliferation and migration. Circulation. Vol 67. 1990. Pag 645 - 650.
- 4) Seeling S; Cardiovascular consequences of magnesium deficiency and loss pathogenesis. prevalence and manifestations-magnesium and chloride loss in refractory potassium repletion. The American Journal of Cardiology. Vol 63. 1989. Pag 4 - 21.
- 5) Woods R, Fletcher S; Resultados a largo plazo después de la Administración intravenosa de sulfato de Magnesio en un posible infarto agudo de miocardio: RI segundo Leicester Intravenous. Magnesium Intervention Trial. (UMIT-2). The Lancet. Vol 339. Pag 1533 - 1558.
- 6) Mc Lean R; Magnesium and it's therapeutics uses: A review. The American Journal of Medicine. Vol 96. junio 1994. Pag 63 - 76.
- 7) Ferranini E, Buzzigoli G, Bonnaclona R et al; Insulin resistance in esencial hypertension. New England Journal of Medicine. Vol 317. 1987. Pag 350 - 357.
- 8) Reaven GM; Role of Insulin resistance In human disease. Diabetes. Vol 37. 1988. Pag 1595 - 1607.
- 9) Erickson J, Groop L; Insulin resistance father. Than insulin deficiency represents the primary defects in type 2 (Nom Insulin dependent. Diabetes). Diabetología. Vol 31. 1988. Pag 350 - 357.
- 10) Yki-Jarvinen. Patogenia de la Diabetes Mellitus no insulino dependiente. The Lancet. Vol 24. No 5. 1994. Pag 59 - 62.
- 11) Dzurik R, Stefikova K, Spustova V, Fetkuvska N; The role of magnesium deficiency in Insulin resistance: an in vitro study. Journal of Hypertension. Vol 19 No 6, Suppl 6. Dic. 1991. Pag 5372 - 5373.
- 12) Resnick LM, Gupta R, Gruenpan H, Laragh J; Journal of Hypertension. vol 6. 1988. Pag. 199.
- 13) Resnick LM; The American Journal of Medicine. vol 87. 1989. Pg. 175.
- 14) Batillana C; Asociación de Hipertensión Arterial, Diabetes y Obesidad. Revista Médica Peruana. Vol 64. N° 347, 1992. Pag. 79 - 80.
- 15) Rolla A; diabetes e Hipertensión ¿Es insulina la culpable? Médico Interamericano. N° 6. Año 9. 1990. Pgs 39 - 40.
- 16) Williams G; Tratamiento de la diabetes no Insulinodependiente. The lancet. Vol 24. N° 5. 1994. Pag 63 - 69.
- 17) Dranznin B, Sussman K, Eckel R, Kao M, Yost T Sherman N; The Insulin resistance. Journal of clinical Investigation. Vol 82, 1988. Pag. 1848.
- 18) Rogers B, Standaert M, Pollet R; Diabetes. vol 36. 1987. Pag. 1292-1293.
- 19) Stefikova K, Spustova V, Sebeskova D, Dzurik R; Magnesium deficiency impairs rat soleous muscle glucose utilizaton and insulin sensitivity. Materia Médica Polona. vol 24. N° 4. 1992. Pag. 215 - 216.
- 20) Garmendia Lorena F; Rol de los Hipoglicemiantes orales en el tratamiento de la Diabetes Mellitus. Revista Médica Peruana. Vol. 64 N° 347. 1992. Pag. 76 - 78.