

Magnesio, diabetes y síndrome metabólico

Mario Barbagallo, Ligia J Domínguez

El magnesio es el segundo catión intracelular más abundante en las células vivas después del potasio. La mayor parte del magnesio que se encuentra en el cuerpo de los humanos adultos se distribuye en el compartimento intracelular (99%), y sólo 1% en el fluido extracelular.¹ El ion magnesio tiene un papel clave en la regulación de los efectos de la insulina y en la captación celular de glucosa mediada por la insulina. El magnesio es un cofactor necesario en más de 300 reacciones enzimáticas que incluyen todas las enzimas determinantes de la velocidad de la glicólisis, específicamente en los procesos de fosforilación y en las reacciones que implican la utilización y transferencia de adenosin trifosfato. La deficiencia de magnesio puede resultar en trastornos de la actividad de la tirosina cinasa del receptor de insulina, así como en la actividad de otras proteínas cinasas de la señal intracelular de la insulina, evento relacionado con la resistencia post-receptorial de insulina y con la disminución en la utilización de glucosa en las células.¹ La concentración de magnesio intracelular se encuentra en valores de entre 100 y 300 nmol/L, que son los cercanos a la constante de disociación de numerosos sistemas enzimáticos que utilizan adenosin trifosfato o transferencia de fosfato, lo que confirma la importancia clínica de la deficiencia de magnesio.

La captación tisular de magnesio también la regula la insulina; la alteración de este proceso favorece la resistencia post-receptorial de insulina, que se observa en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en el síndrome metabólico

que pueden causar o exacerbar la deficiencia de magnesio intracelular.

La hipótesis de que las alteraciones del metabolismo de magnesio pueden inducir o exacerbar la resistencia post-receptorial de insulina la confirmaron los resultados de estudios efectuados en humanos y en modelos animales experimentales a quienes se alimentó con una dieta pobre en magnesio y se indujo resistencia post-receptorial de insulina en los que se observó una respuesta alterada de la insulina al administrar una carga oral de glucosa.¹ También está demostrado que en sujetos sanos a menor concentración de magnesio intracelular, mayor tensión arterial y respuesta a una carga oral de glucosa;^{1,2} esto si se cuantifica el magnesio intracelular *in situ* en el cerebro, o el magnesio citoplasmático libre, las concentraciones totales de magnesio en los eritrocitos de sangre periférica o, incluso, en el magnesio circulante, intracelular total, total sérico, y en el ionizado sérico se han encontrado reducidas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o con síndrome metabólico.^{1,3}

También se ha observado que el magnesio intracelular es inversamente proporcional a la glucemia en ayunas, a la presión arterial, a la hemoglobina glucosilada, y a la respuesta glucémica e insulínica a una carga oral de glucosa en sujetos sanos, hipertensos y diabéticos.^{1,2} El déficit de magnesio puede preceder y causar resistencia post-receptorial de insulina y alterar la tolerancia a la glucosa.

Entre los mecanismos más importantes que pueden favorecer el déficit de magnesio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en el síndrome metabólico están: la baja ingestión de magnesio y el aumento de la pérdida urinaria de éste; sin embargo, todo indica que su absorción no se afecta. La hiperinsulinemia asociada con el síndrome metabólico puede contribuir a la pérdida urinaria de magnesio, mientras que la sensibilidad reducida a la insulina puede afectar el transporte de magnesio. Con independencia de la causa del bajo contenido de magnesio, su déficit puede causar un trastorno adicional de resistencia post-receptorial a la insulina.¹

Las alteraciones del metabolismo del magnesio asociadas con el envejecimiento han demostrado que existen mediadores que aumentan la incidencia de enfermedades vasculares y metabólicas entre las que predominan: hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus tipo 2

Unidad de Geriatría, Departamento de Medicina Interna y Especialidades, Universidad de Palermo, Italia

Correspondencia:

Mario Barbagallo, MD, Ph.D,
Geriatric Unit, Department of Internal Medicine and Medical Specialties (DIMIS)
University of Palermo, Italy
Via del Vespro 129, 90127 Palermo, Italy
Tel.: 0039-091-6552885, Fax: 0039-091-6552952
mario.barbagallo@unipa.it

Recibido: 2 de agosto 2013

Aceptado: 2 de septiembre 2013

y el síndrome metabólico.⁴ Así, la deficiencia crónica de magnesio es decisiva porque cuando éste participa como cofactor en numerosas reacciones enzimáticas que regulan el metabolismo de la glucosa no sólo puede ser una consecuencia secundaria a la diabetes, sino preceder y contribuir a la intolerancia a la glucosa y promover la resistencia post-receptorial a la insulina tisular, y alterar el tono vascular, lo que sugiere posibles mecanismos subyacentes.

Magnesio y otros componentes del síndrome metabólico

Las alteraciones en la homeostasis del magnesio se asocian con factores de riesgo a su vez relacionados con la intolerancia a la glucosa y el síndrome metabólico, como: hipertensión arterial, obesidad central, dislipidemia, estados inflamatorios crónicos y protrombóticos y estrés oxidativo.

El ion magnesio, aunque no está directamente involucrado en el proceso bioquímico de la contracción, modula el tono del músculo liso vascular, afecta la concentración de calcio, y el magnesio regula la actividad de varias bombas de transporte iónico en las membranas celulares que mantienen las concentraciones críticas citosólicas del calcio y del sodio, que afectan la tensión basal, el tono vascular, y la capacidad de respuesta a diferentes agentes presores.¹ Se ha establecido la asociación entre déficit de magnesio (inducido de manera experimental) con vasoconstricción, hipertensión arterial, aterosclerosis, aumento de la síntesis de tromboxano y de la resistencia post-receptorial a la insulina, que favorecen el síndrome metabólico.¹

En estudios realizados en humanos hipertensos, y en animales de experimentación (a los que se induce hipertensión arterial), se han encontrado bajas concentraciones de magnesio en varios tejidos: corazón, pulmones, riñón, hueso, músculo esquelético, vasos sanguíneos y cerebro; y disminución de esas concentraciones en diversos tipos de células, por ejemplo en: células musculares lisas vasculares, fibroblastos, eritrocitos, plaquetas y linfocitos.^{1,2} La deficiencia de magnesio también se asocia con deterioro de la vasodilatación mediada por el endotelio; en pacientes diabéticos hipertensos los suplementos con magnesio oral han demostrado mejorar la función endotelial.⁵

El magnesio es un modulador de la HMG-CoA reductasa que cataliza la etapa limitante en la síntesis de colesterol; sin embargo, la relación entre concentraciones de magnesio y el perfil lipídico es menos clara que la relación observada entre bajas concentraciones de magnesio con la presión arterial y con la resistencia post-receptorial a la insulina. Existen estudios con resultados contradictorios en función de la población examinada.

El déficit de magnesio intracelular se ha relacionado con el aumento de la reactividad plaquetaria, y con la síntesis de

tromboxano y se ha comprobado que los complementos de magnesio pueden tener efectos antitrombóticos y disminuir la agregación plaquetaria.

La inflamación crónica y el estrés oxidativo se han propuesto como la posible explicación del vínculo entre déficit de magnesio y resistencia post-receptorial a la insulina y el síndrome metabólico.^{4,6} La hipomagnesemia crónica y las condiciones comúnmente vinculadas con el déficit de magnesio, como la diabetes mellitus tipo 2 y el envejecimiento, se asocian con aumento de la formación de radicales libres. Un estado de déficit de magnesio puede desencadenar un estado inflamatorio crónico de bajo grado e incremento de la producción de radicales libres de oxígeno. Varios estudios experimentales y clínicos han demostrado que la privación de magnesio eleva marcadamente la concentración de moléculas proinflamatorias que causa la producción excesiva y la liberación de TNF-alfa, IL-1, IL-6, molécula de adhesión celular vascular (VCAM)-1 y PAI-1. Los datos asentados en la bibliografía son consistentes con un conspicuo papel de la deficiencia de magnesio en la promoción del estrés oxidativo, la inflamación y la oxidación lipídica, factores todos que contribuyen a la resistencia post-receptorial a la insulina, el síndrome metabólico, y la diabetes mellitus tipo 2.^{1,4,6}

Magnesio en la dieta, diabetes mellitus y síndrome metabólico

Varios estudios epidemiológicos han confirmado una relación clara y directa entre el estado de magnesio en la dieta, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico, lo que sugiere que el mayor consumo de magnesio puede relacionarse con la reducción de la diabetes mellitus tipo 2⁷ y del síndrome metabólico.⁸ En un estudio prospectivo de alrededor de 85,000 mujeres del “Nurses’ Health Study” y del “Health Professionals’ Follow-up Study”, el riesgo relativo de padecer diabetes mellitus tipo 2 en las mujeres en el quintil más alto de consumo de magnesio fue de 0.68, en comparación con las mujeres en el quintil más bajo.⁷ En un análisis longitudinal de 4,637 adultos jóvenes en el estudio “Coronary Artery Risk Development in Young Adult men” (CARDIA), He y sus colaboradores, encontraron que la ingestión de magnesio estaba inversamente relacionada con la incidencia de síndrome metabólico.⁸ Song y su grupo observaron una asociación inversa entre la ingestión de magnesio en los alimentos y la prevalencia del síndrome metabólico en más de 11,000 mujeres.⁹ En la cohorte reunida por Chacko y sus colaboradores,¹⁰ que tuvo un seguimiento promedio de seis años de 39,345 mujeres se encontró que la ingestión alta de magnesio es un factor protector, al identificar una asociación inversa con el riesgo de diabetes mellitus

tipo 2, con biomarcadores de inflamación, y con la disfunción endotelial.

A pesar de que los datos previos sugieren que los complementos de magnesio pueden ser una herramienta potencialmente útil en la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 y del síndrome metabólico esta ventaja se cuestiona porque no todos los estudios han reportado esas ventajas. Algunas de las razones que pueden explicar esta divergencia son: ausencia de estudios clínicos con diseño adecuado que claramente reflejen las ventajas del magnesio suplementario en el control de la hipertensión arterial y diabetes mellitus; esto porque los esquemas de tratamiento utilizados son diferentes, la población estudiada es pequeña, incapacidad de unificar las variables estudiadas y apreciar la heterogeneidad de los mecanismos subyacentes que favorecen las enfermedades, como en la hipertensión. Otros factores son: las diferencias en las concentraciones iniciales de magnesio, edad, y variabilidad del control metabólico de la diabetes, duración y las complicaciones crónicas que explican las diferencias entre los estudios.

Está demostrado que los complementos de magnesio disminuyen la presión arterial en varios, pero no en todos los estudios clínicos, por eso es que se necesitan más datos para considerar al magnesio una herramienta no farmacológica para el tratamiento de la hipertensión. El alto contenido de magnesio en los granos enteros sugiere que éste puede mediar su efecto favorable en la sensibilidad a la insulina. La complementación oral de magnesio ha demostrado disminuir las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial y la sensibilidad a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.²

Conclusiones

Si se asume que el déficit de magnesio se asocia con mayor riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes, los comple-

mentos de este mineral pueden ser una alternativa en la prevención de diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico, por lo que esta hipótesis debe confirmarse en estudios específicos, extensos y debidamente diseñados.

Referencias

1. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch Biochem Biophys* 2007;458:40-47.
2. Barbagallo M, Dominguez LJ, Resnick LM. Magnesium Metabolism in Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Therapeutics* 2007;14:375-385.
3. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Morán M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta Diabetol* 2002;39:209-213.
4. Barbagallo M, Dominguez LJ, Magnesium and Aging. *Current Pharmaceutical Design* 2010;16:832-839.
5. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A, Pineo Antonella, Belvedere M. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23:131-137.
6. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Morán M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:471-476.
7. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Magnesium Intake and Risk of Type 2 Diabetes in Men and Women. *Diabetes Care* 2004;27:134-140.
8. He K, Liu K, Daviglus ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, et al. Magnesium Intake and Incidence of Metabolic Syndrome Among Young Adults. *Circulation* 2006;113:1675-1682.
9. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, 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.
10. Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tylavsky F, et al. Relations of Dietary Magnesium Intake to Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in an Ethnically Diverse Cohort of Postmenopausal Women. *Diabetes Care* 2010;33:304-310.