

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UNIDAD IZTAPALAPA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD



**NIVELES SÉRICOS DE ZINC, ANDRÓGENOS, LEPTINA, LÍPIDOS Y
LIPOPROTEÍNAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.
EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON SULFATO DE ZINC.**

T E S I S

Que para obtener el grado de
DOCTORA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS.

PRESENTA

GUADALUPE PARTIDA HERNÁNDEZ
Maestra en Biología Experimental

Directores:

Doctora MARÍA CRISTINA REVILLA MONSALVE.

Doctor RUBÉN ROMÁN RAMOS.

Asesora:

Doctora MARISA CABEZA SALINAS.

México, D.F.

Noviembre 2007

El Doctorado en Ciencias Biológicas de la
Universidad Autónoma Metropolitana
pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia
del CONACyT
y
cuenta con el apoyo del mismo Consejo,
Convenio PFP-20-93

La estudiante de la Universidad Autónoma Metropolitana
Guadalupe Partida Hernández,
recibió beca del CONACyT
durante la realización de su trabajo doctoral.
Registro 142389

El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco de la UAM, aprobó la tesis que presentó:

GUADALUPE PARTIDA HERNÁNDEZ

El día 08 de noviembre de 2007.

Doctora María Cristina Revilla Monsalve. _____

Doctor Rubén Román Ramos. _____

Doctora Marisa Cabeza Salinas. _____

Doctor Alfonso Efraín Campos Sepúlveda. _____

Doctor Sergio Islas Andrade. _____

COMITÉ TUTORAL:

DIRECTORA DE TESIS

Doctora María Cristina Revilla Monsalve.
Investigadora Titular, del IMSS
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

DIRECTOR DE TESIS

Doctor Rubén Román Ramos.
Profesor Titular, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

ASESORA

Doctora Marisa Cabeza Salinas.
Profesora Titular, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

La presente investigación se realizó en:

Centro de Educación y Atención Médica en Diabetes. (CEYAMED).
Juan Escutia No. 776
Colonia Chapultepec Sur. CP 58260
Morelia, Michoacán.

Laboratorio de Diabetes mellitus clínica y experimental.
Centro de Investigación Biomédica de Michoacán. (CIBIMI)
Instituto Mexicano del Seguro Social,
Campus Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Unidad de Medicina Familiar de Morelia, Michoacán.
UMF No. 80
Morelia, Michoacán.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Laboratorio de Farmacología
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa

ABREVIATURAS.

| | | | |
|--------|--|-----------|--------------------------------------|
| A | δ 4- androstenediona. | kDa | kilodalton. |
| A1c | hemoglobina glucosilada. | kg | kilogramo. |
| AGE | productos finales de la Glucosilación. | L | litro. |
| cAMP | adenosinmonofosfato cíclico. | Lep | leptina. |
| c-HDL | colesterol de lipoproteína de alta densidad. | LH | hormona luteinizante. |
| c-LDL | colesterol de lipoproteína de baja densidad. | μ g | microgramo. |
| c-VLDL | colesterol de lipoproteína de muy baja densidad. | μ mol | micromol. |
| cm | centímetros. | mL | mililitro. |
| CT | colesterol total. | mg | miligramo. |
| DHT | 5 α - dihidrotestosterona. | mmol | milimol. |
| dL | decilitro. | ng | nanogramo. |
| DM | Diabetes mellitus. | NOM | Norma Oficial Mexicana. |
| DM1 | Diabetes mellitus tipo 1. | pH | potencial de Hidrógeno. |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2. | pmol | picomol. |
| DNA | ácido desoxirribonucleico. | ppm | partes por millón. |
| ECV | enfermedad cardiovascular. | PRL | prolactina. |
| FSH | hormona estimulante del folículo. | RI | resistencia a la insulina. |
| g | gramo. | RIA | radioinmunoensayo. |
| G | glucosa. | RMN | resonancia magnética nuclear. |
| GDM2 | grupo de pacientes con Diabetes mellitus tipo 2. | RNA | ácido ribonucleico. |
| GSS | grupo de sujetos sanos. | SHBG | globulina unidora de hormona sexual. |
| HbA1 | hemoglobina glicosilada. | STF | Factor Tímico del Suero. |
| IMC | Índice de Masa Corporal. | Tg | triglicéridos. |
| Ins | insulina. | TNF | Factor de Necrosis Tumoral. |
| IRMA | ensayo inmunorradiométrico. | TL | testosterona libre. |
| | | TT | testosterona total. |
| | | UMF | Unidad de Medicina Familiar. |

RELACIÓN DE CUADROS.

| Núm. | Denominación: | Página: |
|------|---|---------|
| I. | Clasificación por IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana. | 44 |
| II. | Clasificación por IMC y riesgo de comorbilidades de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud. | 44 |
| III | Sensibilidad del método EAA, para concentración de zinc en varones. | 97 |
| IV | Características de estuches comerciales para IRMA. | 98 |
| V | Características de estuches comerciales para RIA. | 98 |
| VI | Calibración Intraserie en pruebas del laboratorio de Diabetes mellitus clínica y experimental. | 99 |
| VII | Características clínicas de los varones con DM2 (n=30). | 115 |
| VIII | Basal de la concentración de zinc en pacientes con DM2. | 118 |
| IX | Parámetros glucémicos de los pacientes con DM2, antes de aplicar el esquema cruzado de tratamientos. | 119 |
| X | Comparación de variables bioquímicas antes de aplicar el esquema cruzado de tratamientos, GDM2 y GSS. | 120 |
| XI | Parámetros bioquímicos antes y después de aplicar el esquema cruzado de tratamientos con ZnSO ₄ y con almidón, doble ciego en los pacientes con DM2. | 123 |

RELACIÓN DE FIGURAS.

| Núm. | Denominación: | Página: |
|------|---|---------|
| 1. | Esquema farmacológico: cruzado, doble ciego, controlado con placebo. | 92 |
| 2. | Porcentaje de pacientes con DM2, con riesgo de comorbilidad cardiovascular, por intervalo de edad. | 116 |
| 3. | Porcentaje de pacientes con DM2, clasificados por su IMC, de acuerdo a la NOM 174-SSA-1998. | 116 |
| 4. | Valoración del grado de peso por IMC y riesgo de comorbilidad en los pacientes con DM2. | 117 |
| 5. | Valoración con base en la concentración de zinc de los pacientes con DM2. | 118 |
| 6. | Valoración del grado de control metabólico con base en el % de A1c de los pacientes con DM2. | 119 |
| 7. | Efectos del tratamiento con ZnSO ₄ sobre los niveles de zinc, en los pacientes con DM2 | 124 |
| 8. | Efectos del tratamiento con ZnSO ₄ sobre los niveles de Tg (panel A), CT (panel B) y c-HDL (panel C) en los pacientes con DM2, con diferentes categorías. | 125 |
| 9. | Efectos del tratamiento con ZnSO ₄ sobre los niveles de androstenediona (panel A) y dihidrotestosterona (panel B) en los pacientes con DM2, con diferentes categorías. | 127 |
| 10. | Efectos del tratamiento con ZnSO ₄ sobre los niveles de testosterona libre (panel A) y testosterona total (panel B) en los pacientes con DM2, con diferentes categorías. | 129 |
| 11. | Efectos del tratamiento con ZnSO ₄ sobre los niveles de prolactina (panel A) y leptina (panel B) en los pacientes con DM2, con diferentes categorías. | 130 |

RELACION DE ANEXOS:

| Núm. | Denominación: | Página: |
|------|---|---------|
| 1. | Carta de consentimiento informado. | 167 |
| 2. | Hoja de registro y control. | 169 |
| 3. | Hoja de control. Entrega de bolsas con tratamientos y citas al laboratorio para toma de muestras. | 170 |
| 4. | Hoja de resultados por el Laboratorio. | 171 |
| 5. | Hoja de resultados por el Laboratorio. Perfil de lípidos y zinc. | 172 |
| 6. | Espectroscopia de Absorción Atómica. | 173 |
| 7. | Especificaciones de uso para los estuches 7 HbA1c. | 174 |
| 8. | Método de medición para triglicéridos. | 176 |
| 9. | Método de medición para colesterol total. | 177 |
| 10. | Método de medición para c-HDL | 178 |
| 11. | Método de medición para la hormona luteinizante. | 179 |
| 12. | Método de medición hormona estimulante del folículo. | 180 |
| 13. | Método de medición para prolactina. | 181 |
| 14. | Método de medición para la SHBG. | 182 |
| 15. | Método de medición para leptina. | 183 |
| 16. | Método de medición para androstenediona. | 184 |
| 17. | Método de medición para insulina. | 185 |
| 18. | Método de medición para testosterona libre. | 186 |
| 19. | Método de medición para testosterona total. | 187 |
| 20. | Método de medición para dihidrotestosterona. | 188 |
| 21. | Publicación generada en esta tesis. | 189 |

ÍNDICE DE CONTENIDO.

| CAPÍTULO | PÁGINA: |
|---------------------------------|---------|
| 1. RESUMEN. | xi |
| 2. SUMMARY. | xiv |
| 3. ANTECEDENTES. | 1 |
| 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. | 76 |
| 5. JUSTIFICACIÓN | 80 |
| 6. HIPÓTESIS. | 83 |
| 7. OBJETIVOS. | 84 |
| 8. MATERIAL Y MÉTODOS. | 85 |
| 9. RESULTADOS. | 114 |
| 10. DISCUSIÓN. | 131 |
| 11. CONCLUSIONES. | 137 |
| 12. PERSPECTIVAS. | 138 |
| 13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. | 139 |
| 14. ANEXOS. | 166 |
| Total de páginas: | 197. |

1. RESUMEN

Los pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 muestran una marcada reducción en su expectativa de vida de entre 5 y 10 años, así como una fuerte tendencia hacia el desarrollo de complicaciones microvasculares (neuropatía), complicaciones macrovasculares (infarto de miocardio), disfunción eréctil, lo que ocasiona una reducción de la calidad de vida de estos individuos, con una gran presión para sus familiares y un incremento en la necesidad de recurrir a los servicios proporcionados por Instituciones de salud.

En personas con diabetes descontrolada es más frecuente encontrar niveles plasmáticos anormales de elementos traza como el cromo y el zinc, del perfil lipídico, del perfil hormonal. Las alteraciones en los lípidos son determinantes de la aparición de complicaciones macrovasculares que producen la muerte de esos pacientes. La suplementación con sulfato de zinc ($ZnSO_4$) puede ser el recurso terapéutico para recuperar las concentraciones del elemento traza y modificar los perfiles metabólico y hormonal de pacientes con DM2.

El propósito de este trabajo fue analizar el perfil metabólico y hormonal de pacientes con DM2, con niveles de zinc menores al promedio de referencia en mexicanos, tratados con glibenclamida a quienes se les administraron 100 mg/día de $ZnSO_4$, bajo un diseño farmacológico doble ciego, cruzado, en ensayo clínico controlado con almidón como placebo, ambos administrados por vía oral. La muestra estuvo constituida por 30 varones voluntarios, de 35 a 65 años de edad, con diagnóstico establecido de DM2 con una evolución de 5 a 10 años, sin toxicomanías, tratados con glibenclamida. Todos los pacientes firmaron carta de consentimiento informado. En muestras sanguíneas venosas se determinaron los siguientes parámetros bioquímicos: concentración sérica

de zinc, hemoglobina glucosilada, glucemia de ayuno, perfil de lípidos y lipoproteínas, hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, prolactina, globulina unidora de hormona sexual, leptina, insulina, androstenediona, testosterona libre, testosterona total y dihidrotestosterona. Los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron menores del 5 %. Para procesar los datos se utilizó el sistema computacional de análisis estadístico SPSS, versión 10 y la significancia estadística se consideró cuando el valor de $p < 0.05$

Los resultados mostraron los efectos benéficos del tratamiento con el $ZnSO_4$ durante doce semanas en los pacientes con DM2 y con concentración inicial baja en zinc. La normalización sérica del oligoelemento se asoció con cambios en su perfil lipídico, disminuyendo los niveles de triglicéridos, colesterol total y de las lipoproteínas c-VLDL. Las concentraciones de prolactina y de insulina también disminuyeron. Se observaron incrementos en las concentraciones de c-HDL, leptina, androstenediona, testosterona total, testosterona libre y dihidrotestosterona, con diferencia estadísticamente significativa en comparación con el tratamiento de almidón.

El tratamiento con 100 mg/ día de $ZnSO_4$ fue bien tolerado y no hubo cambios significativos en los niveles de hemoglobina glucosilada, glucosa venosa, lipoproteína c-LDL, LH, FSH y globulina unidora de hormona sexual.

La administración de 100 mg/ día de $ZnSO_4$ a pacientes con DM2 podría reducir la incidencia de complicaciones cardiovasculares o de disfunción eréctil, pero se requieren más estudios para poderlo afirmar.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2 / suplementación con zinc / efectos terapéuticos del sulfato de zinc / perfil de lípidos y de hormonas,

2. SUMMARY

The type-2 Diabetes mellitus patients display a marked reduction in their life expectancy ranging from 5 to 10 years, as well as a strong tendency towards developing microvascular (neuropathy), macrovascular (myocardial infarction) complications and erectile dysfunction; that induces a reduction of the quality of life of these subjects and an increase of the employment of the services provided by health institutions.

Abnormal plasma levels of either trace elements such as chrome and zinc, lipid hormonal profile are known are frequently found in uncontrolled-diabetic patients. However, lipid alterations are a major determinant for the emerging macrovascular complications leading to death of these patients. Zinc-sulfate ($ZnSO_4$) supplementation may be the therapeutical resource for recovering the trace element concentrations and modifying DM2 patients' metabolic and hormonal profiles.

The aim of this study was to analyze metabolic and hormonal profile of DM2 patients treated with glibenclamida, with zinc levels lower than Mexican reference average and who were treated with 100 mg/day of $ZnSO_4$ in a double-blind, cross-over, placebo-controlled (starch) pharmacological design. Both $ZnSO_4$ and cornstarch as placebo were orally administered. The sample was made up of 30 male volunteers aged from 35 to 65 years old, with a DM2-established diagnosis with an evolution of 5 to 10 years, with no toxicomanies, treated with glibenclamida in an outpatient program. All the patients signed their written informed consent. The following biochemical parameters were quantified in blood samples: zinc serum concentration, glycosylated hemoglobin, fasting glycemia, lipid and liprotein profile, luteinizing hormone, follicle-stimulating

hormone, prolactin, sex hormone-binding globulin, leptin, insulin, androstenedione, free testosterone, total testosterone and dihydrotestosterone. Intra- and interanalysis variate coefficients were lower than 5%. For data processing, a computerized statistical analysis system SPSS, version 10, was employed and the statistical significance was taken into account when p value was lower than 0.05

The results showed the beneficial effects achieved by DM2 patients with a low initial zinc concentration after a 12-week ZnSO₄ treatment. Serum normalization of the above mentioned oligoelement, as well as changes in their lipid profile owing to decreased triglycerides, total cholesterol and c-VLDL lipoproteins levels. Concentrations of prolactin and insulin also were reduced. Increases of the levels of c-HDL, leptin, androstenedione, total testosterone, free testosterone and dihydrotestosterone were observed, with statistically significant difference as compared with starch treatment.

The treatment with 100 mg ZnSO₄ daily was well tolerated, the glycosylated hemoglobin, venous glucose, c-LDL, LH, FSH and sex hormone-binding globulin levels were not statistically significant.

The daily administration of 100 mg of ZnSO₄ to patientes with DM2 could reduce the incedence of cardiovascular or erectile dysfunction. More studies are needed in order to establish it.

Key words: Type-2 Diabetes mellitus / zinc supplementation / zinc sulfate
therapeutical effects / lipid and hormonal profile.

3. ANTECEDENTES.

La Diabetes mellitus es una enfermedad determinada genéticamente en la que el sujeto que la padece sufre alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, junto con una deficiencia relativa o absoluta en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a ésta (Islas y cols. 1999). Cuando la enfermedad alcanza su pleno desarrollo, se caracteriza por hiperglucemia en ayunas y con síntomas de poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable (ADA, 2007). En la mayoría de los pacientes, con una larga evolución de la enfermedad, se caracteriza por las complicaciones microangiopáticas, en especial renales y oculares, así como macroangiopatía con afección de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica y neuropatía. Implica varias anormalidades, esta heterogeneidad significa que hay diferencias congénitas, ambientales e inmunológicas entre grupos de pacientes en cuanto a etiología y patogenia (Islas y cols. 2005).

La DM se subdivide en cuatro grupos. Las tipo 1 y tipo 2 son las formas clínicas más frecuentes en el mundo occidental, mientras que la relacionada con desnutrición (tercer grupo) es la forma clínica predominante en parte de África, Asia y el Caribe. El cuarto grupo comprende otras entidades que, en contraste con la diabetes primaria o esencial, son secundarias o asociadas a ciertos síndromes genéticos raros (NDDG, 1979).

En la clasificación etiológica de la DM, por el Comité de Expertos de la American Diabetes Association (ADA, 2007), se muestran cuatro clases.

Clase I. Diabetes tipo 1 con destrucción de las células β que conduce a una deficiencia absoluta de insulina, la mayor parte de los casos se relaciona con marcadores de destrucción inmunitaria de la célula β , incluidos anticuerpos

antiinsulina, autoanticuerpos contra insulina, autoanticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico y autoanticuerpos contra fosfatasa de tirosina IA-2, IA-2b. Por lo menos uno o más de estos anticuerpos están presentes en el 80 a 90 % de los pacientes cuando muestran hiperglucemia de ayunas.

Clase II. La DM tipo 2 (otros términos no vigentes: “diabetes del adulto”, “diabetes no dependiente de insulina”, “tipo II”), clínicamente se caracteriza por los rasgos siguientes: frecuencia familiar elevada, aparición clínica relativamente tardía, por lo general en la edad adulta (ENEC, 1995); hiperglucemia crónica asociada a serie de complicaciones a largo plazo, que implica disfunción y daño a nivel multiorgánico; asociación con obesidad e hipertensión arterial esencial (Islas y col. 1993) respuesta, en la mayor parte de los casos tanto a tratamiento con un plan integral de alimentación y ejercicio individualizados como al empleo de hipoglucemiantes orales; desarrollo relativamente lento de complicaciones (neuropatía, retinopatía, pié diabético, etc.) en comparación con la diabetes tipo 1; baja tendencia a la cetosis, y una mayor tendencia al coma hiperosmolar no cetósico (Islas y cols. 1999; ECDC, 2003).

Clase III. Otros tipos específicos de diabetes debida a otras causas. Distribuidos como a) defectos genéticos en la función de la célula β ; b) defectos genéticos en la acción de la insulina; c) enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis cística); d) endocrinopatías; e) diabetes inducida por sustancias químicas (tratamiento para SIDA o después de transplante de órganos) (ADA, 2007); f) infecciones; g) formas poco comunes de diabetes mediada inmunológicamente (Islas y col. 2005).

Clase IV. Diabetes mellitus gestacional. Se define como la intolerancia a los carbohidratos en grados variables, que se inicia o reconoce por primera vez durante el embarazo, independientemente de que requiera o no de insulina y de que persista una vez que se resuelve el embarazo (Arreola y cols. 2005).

La participación de factores genéticos en la patogenia de la DM2 parece indudable. A juzgar por las marcadas diferencias raciales y étnicas en su prevalencia, por la asociación entre prevalencia y mezclas genéticas híbridas, por el grado alto de concordancia en gemelos monocigóticos y por la evidente distribución familiar de la enfermedad (Burns y col. 1988; Islas y cols. 1999).

En México, la forma prevalente de diabetes es la tipo 2, que en sus etapas tempranas es asintomática y puede permanecer sin diagnóstico por muchos años. Al igual que en el resto del mundo se considera que por cada paciente con DM2 conocido hay por lo menos otro sin diagnosticar (ADA, 2007). Además, ocupa el décimo lugar como causa de muerte (ENEC, 1995) de tal modo que, en nuestro país se le considera un problema de salud pública (ENEC, 2001).

La presencia de complicaciones crónicas está en relación con el control metabólico de la enfermedad, como se ha demostrado en los estudios del Diabetes Control and Complications Trial (DCCT, 1993).

El padecimiento se acompaña de polifagia, debilidad, fatiga y cansancio, así como de una amplia prevalencia de obesidad (Ravussin y cols. 1999), con desórdenes metabólicos asociados (Stamler y cols. 1993), hay evidencia de alteraciones pancreáticas tanto endocrina como exocrina, que incluyen disminución del tamaño del páncreas exocrino y evidencia de pancreatitis crónica subclínica (Clark y cols. 1995), con anomalías en la absorción y

excreción de elementos como el cromo (Gómez-García y cols. 2004) y el zinc (Mooradin y col. 1994; Chausmer, 1998), de alteraciones también en las concentraciones de hormonas sexuales (Morley, 1998), de leptina (Eriksson y cols. 1999; Fluck y cols, 1999), con hipertensión arterial, perfil de lípidos aterogénico (ADA, 1998; Alpízar, 2001).

En la cetoacidosis diabética, la hipertrigliceridemia puede ser grave, a expensas del incremento de la c-VLDL y de los quilomicrones; estos trastornos se acompañan de hiperproducción de c-VLDL y de deficiencia de la lipasa pancreática secundaria a la insulinopenia o bien del síndrome metabólico (Islas y cols. 2005), suele mejorar con un control estricto de la diabetes (Posadas y col. 1993). Estas alteraciones conducen a los pacientes a una morbilidad y mortalidad cardiovascular muy elevadas (Haffner, 1997).

Tratamiento de la diabetes.

El tratamiento individual de la diabetes es complejo, requiere personal altamente capacitado, tiene resultados modestos a un costo elevado, además, debe ser permanente y a largo plazo (CEDF.IMSS, 2007).

Se recomienda un plan de alimentación y ejercicio individualizados, automonitoreo, educación para conocer más sobre la diabetes y las herramientas para el auto cuidado, el empleo de hipoglucemiantes orales, en ocasiones de insulina y como parte importante la prevención de las complicaciones propias del padecimiento (Matthew, 1993; Pérez-Pastén, 2003; ADA, 2007).

Los objetivos de tratamientos en la diabetes van encaminados a lograr el bienestar de los pacientes, a evitar o retardar las complicaciones propias del padecimiento, logrando un control óptimo y para cada paciente una reducción

de los factores de riesgo cardiovascular (DCCT, 1993; Guía diagnóstica IMSS, 1997; ADA, 1998; ECDC, 2003).

Cada grupo de fármacos hipoglucemiantes funciona de manera distinta para disminuir los niveles de glucosa en sangre, como es el caso de las sulfonilureas que promueven la secreción de insulina desde las células β del páncreas; y otros hacen que el organismo utilice mejor la glucosa (biguanidas, los inhibidores de la alfa glucosidasa y las tiazolidenidionas) (Campbell y cols. 2000).

La ADA (2004) recomendó que el tratamiento para individuos con diabetes sea para que la glucemia disminuya a lo normal o a niveles cercanos a lo normal.

Sulfonilureas.

Las primeras pruebas con sulfonilureas como hipoglucemiantes, mostraron reducir los niveles de glucosa en personas adultas con diabetes, pero no así en niños y personas jóvenes con esa enfermedad. Las sulfonilureas normalizan la glucosa estimulando al páncreas para que secrete más cantidad de insulina y ayuda a que, la que se produce, trabaje mejor. Puede provocar hipoglucemias, debido a que estos medicamentos disminuyen el nivel de glucosa por lo que el paciente con diabetes necesita consumir alimentos regularmente, esta es la razón por lo que no se deben tomar sin la ingestión de algún alimento ni omitir o retrasar ninguna comida.

De las sulfonilureas de segunda generación (introducidas a la clínica a mediados de los 80s), la glibenclamida estimula la secreción de insulina e incrementa la sensibilidad de las células β a la glucosa por medio de la despolarización de su membrana, lo que abre los canales de calcio permitiendo la entrada de este elemento a las células pancreáticas y produciendo exocitosis

de insulina; además inhibe la secreción de glucagon. Se une a proteínas plasmáticas mediante enlaces iónicos y no iónicos. Se metaboliza en forma limitada a nivel microsomal hepático. A dosis terapéuticas alcanza una biodisponibilidad del 60 %. Se elimina el 90 % de la dosis sin cambio por la orina, y en una pequeña cantidad por la saliva y la materia fecal.

Ejemplos de sulfonilureas: tolbutamida, glipicida, glibenclamida, acetohexamida, clorpropamida, glicazida (Shimabukuro y cols. 2006).

Biguanidas.

Una de las principales es la metformina (dimetilbiguanida) que se introdujo en el mercado en el año de 1957 como hipoglucemiante oral para el tratamiento de la DM2, pero también como tratamiento para contrarrestar el sobrepeso. En su uso terapéutico se ha informado la existencia de un factor del cual podría resultar la presencia de acidosis láctica, que es un trastorno metabólico potencialmente fatal, cuya característica principal es la elevación de los niveles lactato/piruvato y una disminución del pH sanguíneo. Su mecanismo de acción no es bien conocido, sin embargo, los efectos hipoglucemiantes ocurren sin estimular la secreción de insulina y son resultado principalmente del aumento de utilización de la glucosa.

En vista de que no causa hipoglucemia clínica, es de hecho un medicamento antihiperoglucemiante y algunas veces los pacientes pueden tener efectos transitorios como: diarrea, náusea, falta de apetito, malestar abdominal.

Puede haber pérdida de peso ya que disminuye la hiperoglucemia postprandial por aumento de la captura de glucosa en el músculo esquelético y por los adipocitos, esto posiblemente disminuye el apetito, pero se ha visto que este evento sucede de manera particular en pacientes obesos y con diabetes. A

diferencia de ello, en los pacientes diabéticos delgados bajo tratamiento con metformina se observa que la captura de glucosa o disminuye levemente o no la modifica, por eso no se presenta la reducción de peso corporal. Se concluye entonces que ofrece un tratamiento útil para los pacientes insulino-resistentes con DM2 pero con sobrepeso (Bailey, 1992).

Insulina exógena.

La deficiencia absoluta o relativa de insulina en pacientes con diabetes, ha sido suplida por inyección de la misma (Anderson y col. 1998; Chance y cols. 1998) o en polvo que permite la aplicación no invasiva de insulina de acción rápida vía inhalatoria (Hollander y cols. 2004; Rosenstock y cols. 2004; Scherbaum, 2005) y mejorada por dieta o por terapia con agentes hipoglucemiantes (Lebovitz, 1994), pero este tipo de tratamiento no previene completamente el desarrollo de complicaciones crónicas que afectan ojos, riñones, nervios y, en general, al sistema circulatorio (Brownlle y col. 1981). En la actualidad, la mayoría de los pacientes con DM2, tratados con insulina no alcanza metas recomendadas de hemoglobina glucosilada (Koro y cols. 2004).

Factores de riesgo para desarrollar otras enfermedades.

La diabetes cuenta como un equivalente de riesgo de cardiopatía coronaria porque representa un alto riesgo de nueva cardiopatía dentro de los diez años siguientes, en parte debido a su frecuente asociación con otros factores. Así también se sabe que la cardiopatía coronaria es un problema importante de salud pública y de alta frecuencia de mortalidad, tanto en nuestro medio como en el ámbito mundial (Stamler y cols., 1993; Alpízar, 2001).

La resistencia a la insulina, en conjunto con la hiperinsulinemia compensadora, es una característica de la diabetes que se ha asociado a otros factores de

riesgo cardiovascular como dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa e hipertensión (Rader y cols. 2003; Islas y cols. 2005).

Obesidad.

La obesidad es un desorden metabólico de proporciones epidémicas que significa desequilibrio crónico entre el consumo de energía y la disipación de la misma (Martín y cols. 1991), caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en el tejido adiposo, que propicia efectos negativos en la salud del individuo (Arroyo y cols. 2002; Secretaría de Salud, 2004).

Es una enfermedad y por definición es por el aumento de la grasa corporal (Gallagher y cols. 1996), es un factor de riesgo para numerosas enfermedades crónicas que comparten factores de riesgo como la alimentación inapropiada y el sedentarismo. Así también el estado obeso está asociado con dislipidemia, hiperinsulinemia (insulina en ayunas en el último cuartil de la población no diabética), resistencia a la insulina y deficiencia en la tolerancia a la glucosa (Kaplan, 1989; Islas y cols. 2005).

Los cambios endocrinos que se presentan en la obesidad incluyen la elevación de estrógeno, insulina y leptina; lo que a su vez ocasiona una baja en los niveles de testosterona libre (Haffner, 2000).

Como la diabetes, la obesidad es un desorden endocrino que juega un papel importante en el desarrollo de las complicaciones propias (Amador y cols. 2005)

Sustancias estudiadas con referencia a obesidad son por ejemplo: leptina, galanina, melanocortina, enterostatina, oxexinas, neuropéptido Y.

Parece ser que las células grasas liberan mayor cantidad de una hormona llamada Factor de Necrosis Tumoral α . Dentro de las células esta proteína

disminuye la acción de la insulina, lo que a largo plazo produce bloqueo de una etapa en el proceso metabólico.

Una persona con adiposidad superior localizada predominantemente en la región abdominal tendrá mayor riesgo de presentar hipertensión arterial, cardiopatía y DM que otro individuo con el tejido adiposo localizado principalmente en la zona glútea y femoral. (Guía Abbott 2002; Krakoff y cols. 2003).

Se definió como parámetros de “riesgo” de enfermedad cardiovascular a un perímetro de cintura mayor de 94 cm en los varones y mayor de 80 cm en las mujeres, y de “muy alto riesgo” a un valor mayor de 102 cm en los varones o mayor de 88 cm en las mujeres. Estas medidas de cintura se consideran indicadores indirectos de la cantidad de grasa intrabdominal o visceral. (Carey, 1998; Amador y cols. 2005).

Las estimaciones sobre la frecuencia de la obesidad permiten, por un lado, su identificación y, por otro, en todo individuo tomar conciencia sobre el control del peso corporal (Peña y cols. 2001).

En la DM, existen complicaciones crónicas, que están en relación con la obesidad, de manera directa con el descontrol metabólico del padecimiento; debido a ello habrán también alteraciones en la síntesis de moléculas como las proteínas y variaciones en las cantidades de elementos como el zinc y el cromo, dada la mala absorción y excreción aumentada. (Islas y cols. 1999; Islas y cols. 2005). La prevalencia de obesidad en la población con diabetes en el año 2000, fue de 19.4 % en hombres y 29 % en mujeres; por grupo de edad fue mayor en los grupos de 40 y más años (Secretaría de Salud, 2000).

Aterosclerosis.

En la génesis de esta enfermedad se menciona que la obesidad de los niños y adolescentes se asocia con disminución de lipoproteínas de alta densidad y con hipertrigliceridemia (Salazar-Vázquez y cols. 2005).

Los trastornos en el transporte y metabolismo de los quilomicrones puede predisponer a la aterosclerosis, y la hiperlipidemia posprandial puede ser un factor de riesgo de cardiopatía coronaria. Los quilomicrones y sus restos pueden ser captados por células de pared vascular, en donde se encuentran los macrófagos derivados de los monocitos que migran al interior de la pared vascular a partir del plasma. La acumulación de ésteres de colesterol por estos macrófagos los convierte en células espumosas, la primera lesión celular de la placa aterosclerótica. Si los niveles posprandiales de los quilomicrones o sus restos están elevados o su eliminación del plasma se prolonga, puede aumentar el suministro de colesterol a la pared arterial.

La aterosclerosis es la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo desarrollando. Este término griego significa un endurecimiento de la capa íntima arterial. Suele causar angina de pecho e infarto de miocardio. La aterosclerosis del sistema nervioso central generalmente se asocia a isquemia cerebral transitoria e ictus. En tanto que, en la circulación periférica, la aterosclerosis puede desencadenar una claudicación intermitente y gangrena, así como poner en peligro la viabilidad del miembro afectado. Puede dañar directamente al riñón por estenosis de la arteria renal (De Nigris, y cols. 2001) y, además, el riñón constituye un sitio frecuente de enfermedad ateroembólica. La aterosclerosis de la arteria renal también propicia la aparición de

hipertensión que, por sí misma, constituye un factor de riesgo para el padecimiento mencionado (Libby, 1988).

El informe del ATP III (NCEP, 1993) vincula la terapia clínica al enfoque de salud pública y enfatiza la necesidad de una prevención (Chau, 2000) a largo plazo de la aterosclerosis coronaria, así como la prevención a corto plazo de síndromes coronarios agudos, resultantes de aterosclerosis avanzada.

La enfermedad acelerada de los grandes vasos en la diabetes puede ser debida a un mecanismo patológico sinérgico que involucra hiperlipidemia, alteración en la función plaquetaria y anormalidades en la función de las paredes arteriales (Brownlle y col. 1981).

La aterosclerosis es por lo tanto otra entidad que juega un papel importante en el enfermo con diabetes, se sabe que dentro de su etiopatogenia influye notablemente el metabolismo de los lípidos, que frecuentemente está alterado (Stamler y cols. 1993), sobretodo en el de las lipoproteínas de muy baja densidad, las de baja densidad y las de alta densidad (Garg y col. 1990). Probablemente el potencial aterógeno de las c-LDL es similar al de los restos de c-VLDL (Matthew, 1993). En este rubro el advenimiento de nuevos fármacos para intentar su control se asocia con el manejo estricto de la dieta y la promoción del ejercicio (ADA, 1990).

Enfermedad cardiovascular.

En la actualidad para la enfermedad cerebrovascular se consignan dos grandes síndromes en una clasificación que se basa en la clínica y en la evolución del padecimiento: enfermedad cerebrovascular isquémica que puede tener un origen trombótico por aterosclerosis en trayecto vascular y embólico; por formación de pequeños coágulos sanguíneos usualmente en corazón y venas

varicosas; de grasa (poscirugía especialmente ortopédica); o acumulaciones bacterianas, o enfermedad cerebrovascular hemorrágica parenquimatosa, generalmente por hipertensión arterial combinada con aterosclerosis, o subaracnoidea (por un aneurismo congénito). Se menciona la forma lacunar, por fragilidad capilar, común en la diabetes (Alcalá y col. 2007).

Los factores de riesgo cardiovasculares clásicos tales como los niveles de colesterol total y c-HDL, la obesidad (Kuller, 2002), la homocisteína, la hipertrofia ventricular izquierda, la inflamación crónica de grado bajo, están todas asociadas con un riesgo cardiovascular aumentado así como, la disfunción endotelial (Tesfamariam, 1994) y el estrés oxidativo (Luliano, 2001).

Por otra parte, el aumento de los triglicéridos también constituye un marcador que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular, junto con otros factores como son: género masculino, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica, (infarto agudo al miocardio, o muerte súbita antes de los 55 años en los padres o hermanos), tabaquismo, hipertensión arterial, la concentración de c-HDL inferior a 35 mg/dL en más de una ocasión, la enfermedad vascular cerebral o vascular periférica, la obesidad grave (exceso de peso mayor del 30%) y la diabetes (Aguilar, 2001). Estas alteraciones conducen a los pacientes a una morbilidad y mortalidad cardiovascular muy elevadas (Wu y col. 2004).

La cardiopatía coronaria también es un problema importante de salud pública y de alta frecuencia de mortalidad tanto en nuestro medio como en el ámbito mundial. Su prevalencia se eleva en pacientes obesos, en aquellos con diabetes, en hipertensos, en hipercolesterolemia, tabaquismo, sedentarismo y estrés. En muchos casos estos factores se presentan asociados en esas

personas, lo que aumenta su riesgo a comorbilidades (51ª Sesión Científica Anual del ACCF, 2003).

La relación entre el riesgo de cardiopatía aterosclerosa y las lipoproteínas del suero está bien establecida. Se ha demostrado que la carencia de c-HDL puede ser la determinante de los trastornos intracelulares que conducen a aterosclerosis y sus complicaciones. De acuerdo a Acoltzin y cols. (1990) la carencia de c-HDL, es resultado de la pérdida de la capacidad del organismo humano para producir apolipoproteína A1 (principal componente de c-HDL) que ocurre alrededor de los 30 años de edad del individuo. El aumento del colesterol unido a lipoproteínas LDL y la disminución del colesterol unido a HDL, se acompaña de un mayor riesgo.

El informe del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos en 1993 y modificado en el 2001, se enfoca principalmente al acercamiento clínico para la prevención de la enfermedad coronaria y utiliza como parámetro más importante el nivel de c-LDL como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular que contribuye a la acumulación de placas en el cerebro y en el corazón (NCEP, 1993).

Las c-HDL parecen ser antiaterógenas, en algunos estudios sus niveles, son un indicador tan potente del grado de protección contra la cardiopatía isquémica como el c-LDL lo es del riesgo. Está poco claro el mecanismo por el cual las lipoproteínas c-HDL protegen contra la aterosclerosis (ILIB, 1998).

La dislipidemia más común en México es con niveles bajos de c-HDL y concentraciones sanguíneas anormales de triglicéridos y/o colesterol total (Henkin y cols. 1994; ILIB, 1998; Aguilar y cols. 2004).

El infarto al miocardio suele ocurrir cuando disminuye bruscamente el flujo coronario después de una oclusión trombótica de una arteria coronaria ya estrechada por aterosclerosis. La lesión es producida o facilitada por factores tales como el tabaquismo, la hipertensión y el depósito de lípidos. Generalmente el infarto sucede cuando se fisura, rompe o ulcera la placa de ateroma. La incidencia de infartos indoloros es mayor entre los enfermos de diabetes y se eleva con la edad de los mismos (Antman y col. 1988; Alpízar, 2001). Se ha dicho que algunos factores de riesgo cardiovascular se incrementan con la edad. Un estudio de cohorte demostró un incremento significativo en el IMC, triglicéridos, tensión sistólica y diastólica en hombres y mujeres tailandeses (Sritara y cols. 2003).

Para reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular, se han diseñado fármacos que ayudan a controlar la tensión arterial, a fluidificar la sangre, a evitar la acumulación de grasas en los vasos sanguíneos, a eliminar los coágulos que destruyen las coronarias. Así también se continúa la búsqueda de medicamentos que logren ajustes en el perfil lipídico (ADA, 1998; Alpízar, 2001) y entre algunas intervenciones que han probado ser eficaces para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular o de recurrencia de éste, se encuentra el uso de aspirina y otros antiagregantes plaquetarios, diuréticos, bloqueadores de los receptores de angiotensina, y combinaciones de éstos, así como la endarterectomía y angioplastia carotídea oportuna (Hanley, 2004; Alcalá y cols. 2007).

Se sabe que los pacientes con DM2 pobremente controlados, con frecuencia desarrollan dislipidemia caracterizada por elevados niveles de triglicéridos y reducidos niveles de la lipoproteína del colesterol de alta densidad (Alexander y

cols. 2003) aumentando así su riesgo cardiovascular (Bastarrachea y cols. 2004; Islas y col. 2005).

El riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en los pacientes con DM2 sin infarto del miocardio previo, es similar al de un paciente no diabético que ya ha sufrido previamente un infarto. El riesgo es doble en sujetos con diabetes y con historia de eventos vasculares (Alpizar, 2001).

Las anomalías de los lípidos séricos son una de las determinantes de la aparición de complicaciones macrovasculares, las cuales representan la principal causa de muerte de los pacientes con DM2 (80%). La miocardiopatía diabética y la aterosclerosis coronaria son las dos entidades que más afectan al paciente con diabetes (DCCT, 1993; 51ª Sesión Científica Anual de la ACCF, 2003).

Se sabe que la mortalidad después de un infarto al miocardio llega a ser dos veces mayor a la de los pacientes no diabéticos (Stamler y cols. 1993), sobre todo por el desarrollo de insuficiencia cardíaca y la isquemia silente es más frecuente en los diabéticos. Hay una elevada incidencia de aterosclerosis a nivel coronario, vascular periférico y cerebrovascular (Alpizar, 2001).

El estudio realizado por el grupo Scandinavian Simvastatin Survival es uno de los primeros que demuestra que las modificaciones sobre la dislipidemia disminuye significativamente el riesgo de nuevos eventos isquémicos, en pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica crónica (TSSS 1994). Además hace la recomendación de que la reducción de los lípidos debe mantenerse por lo menos un año en pacientes con cardiopatía isquémica y al menos dos años en los casos que aún no tienen complicaciones vasculares.

Los cambios en los marcadores de riesgo cardiovascular han sido evaluados en estudios experimentales, donde se ha observado que aspectos de dieta, ejercicio y uso de algunos fármacos, logran disminuir de manera significativa dichos marcadores (Aguilar y cols. 2007).

Hipogonadismo.

Se sabe que en condiciones fisiológicas, los niveles de hormonas masculinas declinan con la edad, por disfunción del eje hipotálamo-hipófisis, lo que se traduce en hipogonadismo secundario (Morley y col. 1993). En los últimos años se ha observado un incremento en la expectativa de vida; sin embargo, esto no asegura la calidad de la misma, porque en el caso del varón, las manifestaciones clínicas de disfunción eréctil y deficiencia de andrógenos se presentan en forma gradual y a veces no se buscan en forma intencionada o bien el paciente por diferentes motivos puede no referirlas (Pérez, 2007).

Los signos y síntomas de hipoandrogenismo (déficit de testosterona total y testosterona libre) incluyen reducción de la libido, disfunción eréctil, depresión, astenia, osteoporosis, pérdida de masa muscular y fuerza, incremento de grasa corporal (Porias y col. 2007).

En una revisión sobre el tema, se señala que varones con DM2, tienden a disminuir sus niveles de andrógenos, principalmente de testosterona (Ando y cols. 1984), debido a una disfunción hipotálamo-hipófisis y/o a un defecto en la esteroidogénesis testicular (Morley, 1998).

Existen informes de estudios en ratas diabéticas en donde el hipogonadismo se asocia a niveles disminuidos de leptina (Aubert y cols. 1998).

En 1961 se pensó que la causa de la epidemia de hipogonadismo y enanismo en zonas rurales de Irán era por deficiencia de zinc, y a partir de entonces se

mantiene un interés creciente acerca de la magnitud del significado de los estados de deficiencia del zinc, tanto clínicos como para la salud pública (King y col. 2002).

Importancia del control metabólico en personas con diabetes.

La hiperglucemia trae consigo la modificación química de las proteínas tanto estructurales como circulantes, cambios que provocan inicialmente alteraciones funcionales y posteriormente estructurales que son visibles en los tejidos. Los tiempos en que ocurren estos cambios son variables y dependen de factores como la magnitud o severidad de la reacción, la duración de ésta así como de la eficiencia en la respuesta de los mecanismos biológicos.

En diabetes es factible evitar la aparición de complicaciones crónicas, mediante el estricto control de la enfermedad, que consiste en lograr una tensión arterial no mayor de 130/ 80 mm de Hg, así como tener una concentración de glucosa sérica < 100 mg/ dL (Goldstein y cols. 2004), hemoglobina glucosilada < 7%, y lípidos dentro de los parámetros observados en una persona sin diabetes (colesterol total < 200 mg/ dL, colesterol-HDL igual o mayor de 40 mg/ dL en hombres, colesterol-LDL <100 mg/ dL y triglicéridos < 150 mg/ dL). Se agregan otras recomendaciones como los exámenes periódicos de retina, de los pies y de orina (para identificar la presencia de proteínas), así como el cuidado de la dentadura y la supresión del hábito de fumar (ADA, 2007; EDF.IMSS, 2007).

El control de la diabetes requiere además de lo mencionado, mantener el peso saludable del paciente (NOM: 1994, 1998, 2001, 2002; Grimm y cols. 1996; Nuttall, 1998; ALD, 2000; ADA 2005, 2007).

Por otra parte, diversas evidencias clínicas indican que las complicaciones de la diabetes (nefropatía, retinopatía, neuropatía, pie diabético) se relacionan con

el grado de control metabólico, en un momento dado, la concentración de proteínas glucosiladas tienen correlación con la presencia o gravedad de éstas (Islas y cols. 1999).

En el inicio del conocimiento sobre diabetes y a nivel molecular se ha producido un desarrollo especial con relación al papel que juegan los productos finales de la glucosilación y su asociación con receptores de macrófagos, células endoteliales y plaquetas (Kobert y cols.1993). Fármacos como la aminoguanidina han demostrado inhibir la formación de los productos finales de la glucosilación y por lo tanto ayudan a prevenir complicaciones crónicas que dependen de ese mecanismo en el diabético (Wolkenbuttel y col.1993).

Zinc.

El hombre en su composición tiene cerca de 40 a 50 elementos y al menos nueve elementos traza eran considerados esenciales: hierro, zinc, cobre, manganeso, cobalto, cromo, molibdeno, selenio y yodo. El zinc es el sexto catión más común en el organismo y es necesario en la nutrición humana (Frenk, 1988). En otros mamíferos fueron aceptados seis como esenciales: flúor, vanadio, estaño, silicio, níquel y arsénico, denominándolos también como ultramicroelementos de transición (Cuéllar y cols. 1992). La evidencia del carácter esencial del zinc se demostró en plantas en 1869 y en animales en 1934 (King y col, 2002).

Este elemento fue descubierto en minerales por los persas en el siglo VI, desde entonces se conoce su aleación con el cobre (latón), pero el metal puro se obtuvo hasta el año de 1746 (Gispert y cols. 2003).

Tiene el número atómico 30, masa atómica de 65.37 (promedio isotópico), en estado puro es de color blanco azulado, metal pesado de transición, (Perkin-

Elmer, 1975). Se presenta en la naturaleza en forma de cinco isótopos estables: ^{64}Zn , 48.89 %; ^{66}Zn , 27.91 %, ^{67}Zn , 4.11%, ^{68}Zn , 18.57 %; y ^{70}Zn , 0.62 %. Se conocen seis radioisótopos (con vida media de 245 días, 13.8 horas y 38 minutos), los que se emplean a menudo como trazadores en estudios. No muestra ningún potencial químico redox directo (King y col.2002).

Es un mineral que se localiza entre los miembros de los principales subgrupos de micronutrientes, el zinc como vitanutriente, hace que su requerimiento en el organismo en dosis de miligramos, sea tan indispensable como el hierro (Mooradian y cols. 1994; Larrañaga y cols. 1997).

Se sabe que los vitanutrientes son todas las fuentes naturales de nutrición que se encuentran en su forma natural, pura y que garantizan un beneficio en la salud de las personas. Se clasifican en tres grupos: vitaminas, nutrientes y el agua (Greger, 1987).

Cuando nos alimentarnos tomamos en consideración a todos los grupos de macronutrientes y nos olvidamos que existen otros, los micronutrientes los que nos pueden asegurar un buen rendimiento, aún durante el entrenamiento como atletas cuando se pretenden cumplir metas físicas en donde se llevan a tope las funciones corporales. Para estos casos, en la literatura se mencionan ampliamente sustancias como el complejo B, antioxidantes como las vitaminas C o el complejo E y los elementos sodio y zinc (Nielsen, 1984).

Fuente en los alimentos.

La información respecto al contenido del zinc en los alimentos es insuficiente (Baumgartner, 1993), éste varía en función de la composición del suelo donde se cultivan, de ahí que una dieta vegetariana ofrezca una cantidad de zinc inferior a una dieta que contenga carnes (Pamplona, 2003).

Está presente en una amplia variedad de alimentos, por cada 100 g de mariscos como ostiones se tienen 17 mg de zinc, en cangrejo (3.8 mg), camarón (1.1 mg); atún (0.8 mg); carnes de res (4.1 mg); pechuga de pollo (2.0 mg), huevo (1.1 mg); productos lácteos como queso cheddar (3.2 mg) (Groff y cols. 2000).

Son fuente adecuada en zinc: los mariscos, la carne de ternera y otras carnes rojas (King y col. 2002).

Por cada 100 g de parte comestible cruda de vegetales se tienen en mg de zinc por ejemplo: en almendras (2.92 mg), alubia (3.67 mg), avellana (2.40 mg), avena (3.97 mg), arroz (1.16 mg), aguacate (0.420 mg), cacahuete (3.27 mg), cebada (2.77 mg), centeno (3.73 mg), coco (1.10 mg), champiñones (0.730 mg), chícharo (1.24 mg), garbanzo (3.43 mg), haba (0.580 mg), lenteja (3.61mg), maíz (0.450 mg), nueces del Brasil (4.59 mg) de Castilla (2.73 mg) y de Macadamia (1.71 mg), papa (0.390 mg), piñón (4.28 mg), pistache (1.34 mg), semilla de girasol (5.06 mg), soja (4.89 mg), trigo (2.63 mg) (Sandstead y cols.1996; Pamplona, 2003).

Son fuente vegetal satisfactoria en zinc: las nueces y las legumbres, los cereales integrales son relativamente ricos en el elemento mencionado y no lo contienen la chirimoya y el mamey (Pamplona, 2003).

Importancia biológica del zinc.

Las funciones globales del zinc se clasifican como catalíticas, estructurales y/o reguladoras (Boosalis, 2006).

Se sabe que para desarrollar las funciones fisiológicas es necesario mantener niveles constantes de zinc celular (Rosado, 1998; King y cols. 2000) y que en

los sistemas biológicos este elemento se encuentra casi siempre en estado divalente (King y col. 2002).

Como ion que se localiza en las membranas biológicas se le adjudican papeles estructurales específicos (O'Dell, 2000) e Influye en el metabolismo subcelular porque participa en la activación intracelular de más de 300 enzimas (Cousins, 1996), que pertenecen a las rutas metabólicas principales, lo que justifica su papel preponderante en el funcionamiento endocrino y la producción de energía adecuados (King y cols. 2000) de ahí su enorme trascendencia biológica (McCall y cols. 2000).

Hay enzimas con zinc en las seis clases de la International Union of Biochemistry (IUB) (Vallee, 1983; Cousins, 1996).

Las metaloenzimas que lo contienen ya han sido identificadas en los reinos animal y vegetal (Hambidge, 2000; King y col. 2002).

Forma parte del sitio catalítico de las metaloenzimas como la anhidrasa carbónica (Roskoski, 1998), la deshidrogenasa alcohólica, y las RNA polimerasas I, II y III (Boosalis, 2006). Su presencia es necesaria en sistemas enzimáticos osteoblásticos, para la formación adecuada de los huesos (Relea y cols. 1995), en la fosfatasa alcalina (prototipo del grupo de marcadoras de obstrucción hepática, que en adolescentes se asocia a crecimiento del esqueleto) (Salve, 2001); en la superoxidodismutasa citoplásmica que juega un papel clave en la protección contra la toxicidad del oxígeno (Roskoski, 1998); en la timidinaquinasa que determina la formación de trifosfato de timidina, requisito previo fundamental para la síntesis y en la regulación del DNA (Chen y cols. 1997).

Por estudios *in vitro*, se conoce que el zinc ejerce su acción en tres enzimas reguladoras, clave de la glucólisis y de la gluconeogénesis, porque inhibe la fosforilasa cinasa dependiente del cAMP, activa a: la piruvatocinasa (último paso), y al sistema de la fructosa-2,6-bisfosfatasa y la 2-fosfofructocinasa. También es un factor necesario de enzimas como la catalasa y la peroxidasa, las que contribuyen a la restricción de sustancias tóxicas, disminuyendo así el daño celular de la célula β pancreática (Strain, 1991; Roskoski, 1998).

Ayuda a mantener procesos metabólicos como la síntesis de proteínas. Influye en la secuencia del dedo de zinc en las proteínas (Cousins, 1996). Los dedos de zinc tienen desde dos hasta 35 dominios relacionados que lo contienen. Cada dominio tiene alrededor de 30 residuos, incluyendo dos cisteínas, dos histidinas y varios residuos de aminoácidos hidrofóbicos. El átomo de zinc está unido a los dos residuos de cisteína y a los dos de histidina. La determinación de la estructura de los dedos de zinc por resonancia magnética nuclear indica que cada “dedo” consiste de dos hebras β antiparalelas y una hélice α . El átomo de zinc conecta estos tres componentes. A menudo las proteínas con dedos de zinc se encuentran unidas al DNA. Así la presencia de “dedos de zinc” es clave en la transcripción de mensajeros para la síntesis de proteínas (Klug y cols. 1987). La configuración de estos dedos, establece su unión al DNA y esto es determinado por un simple átomo de zinc en su base. Los “dedos de zinc” corresponden a sitios en donde el DNA inicia el proceso de transcripción y tiene un papel regulador en la expresión de genes (Rodes y cols. 1993), por ejemplo en la expresión de la metalotioneína (Cousins, 1996; Porsch-Ozcurumez y cols. 2001).

Entre los ejemplos de proteínas con dedos de zinc se incluyen a los receptores de hormonas esteroides, como los de glucocorticoides y los estrógenos. En algunas proteínas, los cuatro aminoácidos que unen al zinc son cisteínas y se produce una segunda clase de “dedo de zinc” (Roskoski, 1998).

Además de las tres funciones globales mencionadas del zinc, se tienen los efectos por este elemento que incluyen: la división y crecimiento celulares (McDonald, 2000), mejoramiento del sistema inmunológico (Klaus-Helge y col. 2003), regulación de la apoptosis (Cousins, 1996; Porsch-Ozcurumez y cols. 2001), de la función reproductiva (Kaji, 2002) y la peroxidación de lípidos (Boosalis, 2006).

Fácilmente forma complejos tetraédricos con compuestos nitrogenados ricos en electrones, como aminoácidos, péptidos, proteínas y nucleótidos; además tiene afinidad por los radicales tioles e hidroxilos (Ames y cols. 1993; Hunt y cols. 1998; Groff y cols. 2000). Se sabe que el átomo de zinc tiene capacidad excepcional, pues participa con una alta constante de afinidad por ligandos intercambiables y por coordinación geométrica proporciona “flexibilidad”, característica necesaria en los sistemas biológicos por lo que es referido con la estabilidad de las membranas (Hambidge, 2000; King y col. 2002).

Además por la capacidad reversible del zinc en uniones cruzadas, se facilita su acción regulatoria en receptores nucleares para testosterona y vitamina D (Hambidge y cols. 2000).

El zinc como elemento traza es necesario para la regulación de RNA, DNA y la estabilización de los ribosomas; participa en la unión de algunos factores de transcripción; estabiliza algunos complejos hormona-receptor; y puede tener una participación reguladora en la polimerización de tubulina (King y col. 2002).

En forma particular, guarda relación estrecha con la síntesis, almacenamiento y secreción de la insulina (Emdin y cols., 1980) puesto que el zinc influye en la formación dimérica *in vivo* y hexamérica *in vitro* de esta hormona, juega un papel importante en la precipitación de sus microcristales y por ende en el metabolismo de la glucosa. Aproximadamente 0.5% de la insulina cristalina es zinc (Chausmer, 1998).

El papel del zinc en el metabolismo de los carbohidratos es de gran interés por la acción del elemento sobre la insulina (Huber y col. 1973; Emdin y cols. 1980).

En general participa con sistemas enzimáticos involucrados en el metabolismo de carbohidratos, de lípidos, y como antioxidante no enzimático, debido a que actúa como cofactor (Hicks y cols, 2006).

Localización corporal.

Nuestro cuerpo contiene 2 a 3 gramos de zinc. No posee sitios específicos de almacenamiento por lo que se requiere su aporte regular por la dieta. (Gómez-García y col. 2004).

Se encuentra en todas las células corporales. Existen varias fuentes potenciales del zinc endógeno: en las secreciones pancreáticas y biliares, en la secreción gastroduodenal, en el flujo transepitelial procedente de los enterocitos o bien de otros tipos de células intestinales y de las escaras de células de la mucosa.

Sus concentraciones más altas se localizan en la córnea, en el hígado, en el páncreas, en el riñón, en los huesos y en los músculos (Groff y cols. 2000; King y cols. 2002)

Además se encuentra en uñas, dientes, piel, cabellos, ojos, hematíes, leucocitos, plaquetas y en el caso de los hombres en la próstata y cola de los

espermatozoides. También se localiza en los líquidos extracelulares. El semen contiene 100 veces más zinc en comparación del existente en la sangre de un mismo individuo (Sandstead, 1995).

Farmacocinética y Farmacodinamia.

El zinc como micromineral se considera esencial porque si en el organismo su concentración se encuentra disminuida (Paniagua y cols. 1981; Arreola y cols. 1990; Black, 2003), por alteraciones en su absorción o también por el aumento de su utilización, resulta en una función inadecuada; ésta se previene o se revierte al compensar la deficiencia con la ingesta de cantidades pequeñas del elemento mencionado (Bermúdez y cols. 1982; Bogden y cols. 1988).

Para los humanos se establece que en condiciones normales las necesidades diarias de zinc pueden variar y que el aporte mínimo recomendado para los hombres de 25 a 50 años es de 12-15 mg/día. También por las recomendaciones de preparaciones de este oligomineral en el uso parenteral y en adultos, por vía intravenosa es de 2.5 a 5.0 mg (AMADFN, 1979; NASPN, 1998).

Por lo regular el agua para beber proporciona 2% de la ingestión diaria del zinc (WHO, 1996).

Los hombres requieren cerca de 1/3 más de este elemento que las mujeres (Arenas y cols. 1993) aunque el consumo adecuado en adultos se debe ajustar también de acuerdo a la edad o al nivel de actividad física (Cunningham y cols. 1994).

Los niveles plasmáticos se relacionan estrechamente con la ingesta en la dieta y sólo el 20 % del zinc presente en los alimentos que se consumen, se absorbe (Sandstead, 1973) aunque esto varía con la edad de los sujetos (Sandstead y

cols. 1996). Dado que el zinc plasmático es la fuente del elemento para todos los tejidos, la concentración plasmática se conserva más tiempo que otros componentes en el cuerpo. (King y cols. 2002).

El suministro neto de zinc a un organismo es función de la cantidad total del elemento en la dieta. En condiciones típicas la absorción de zinc excede la cantidad aprovechada y el exceso se excreta con rapidez; alrededor de 0.05 mmol (3 mg) de zinc se encuentra circulando normalmente en el plasma en todo momento; puede tener variaciones circadianas (Larrañaga y cols. 1997) este zinc se asocia firmemente a globulinas como la α -2 macroglobulina (40 %), débilmente a la albúmina (57%) (Falchuk, 1998) y aminoácidos (3%) (King y col. 2002).

La absorción de este elemento traza es función de la solubilidad de los compuestos de zinc en el sitio de absorción y del estado o necesidad del cuerpo. El pH gástrico extrae el zinc de los alimentos de manera relativamente fácil; cuando el pH se eleva, el elemento tiende a unirse a compuestos orgánicos. Compuestos de peso molecular elevado, como el ácido fítico, forman con él, compuestos poco solubles y reducen por ello su absorción (Hambidge, 2000; King y col. 2002).

Su absorción es un proceso saturable que involucra un mecanismo de transporte activo en las células de la mucosa del intestino y ocurre por un mecanismo gobernado por trifosfato de adenosina, la absorción no sólo depende de la solubilidad de los ligandos que lo contiene, sino del zinc mismo (King y cols. 2000).

Se pueden incrementar la solubilidad y absorción del micronutriente cuando se administran ligandos de peso molecular bajo como los aminoácidos (histidina y

cisteína), ácidos orgánicos (ácido cítrico) y algunas prostaglandinas (Groff y cols. 2000). En tanto que, se disminuye su absorción con la ingesta excesiva de fibras o fitatos, soya; también con fármacos que aumentan la pérdida urinaria (como diuréticos tiazídicos) y otros compuestos químicos que pueden interactuar con él como el cobre, hierro, calcio, y manganeso (Reyes y cols. 1982; Sturnislo y cols. 1991; Lonnerdal, 2000).

En humanos, los procesos de reabsorción o excreción del zinc endógeno intestinal no han sido bien caracterizados porque algunos elementos químicamente similares como los ya mencionados, cobre, hierro o calcio, tienen la vía de absorción semejante al oligoelemento de nuestro interés y por ello, las células de la mucosa del intestino compiten por su captura (Groff y cols. 2000, King y col. 2002).

Un estudio realizado en pacientes con DM2, demostró que mediante el empleo de isótopos estables del zinc, se observa que la relación entre las concentraciones plasmáticas del oligoelemento y su efecto sobre la absorción y excreción del mismo no se modifica, esto sugiere que al no haber diferencias en las fuentes intercambiables del zinc, el metabolismo de este elemento no se altera (Rauscher y cols. 1997).

Pruebas bioquímicas.

En la evaluación nutricional para determinar el estado adecuado de un nutriente en particular, sobresale el aspecto bioquímico, y se sabe que se pueden practicar varios tipos diferentes de pruebas bioquímicas. Estas pruebas en resumen incluyen: 1) mediciones estáticas del nutriente en una muestra biológica; 2) medición de un metabolito del nutriente; 3) una prueba funcional o medición asociada al nutriente; 4) determinación del metabolismo anormal

asociado a una deficiencia del nutrimento; 5) determinación de un producto del nutrimento en cuestión; 6) una carga o prueba de saturación; y 7) otros procedimientos como determinaciones de isótopos estables y/o composición corporal (Sauberlich, 1999; Boosalis, 2006).

La concentración del zinc se ha cuantificado en suero o en plasma y, por espectroscopía de absorción atómica en esos líquidos biológicos, incluida la orina (Salve y cols. 2001). Los niveles séricos de zinc determinados por este método en adultos, varían de 55 a 150 $\mu\text{g/dL}$ (8.41- 22.95 $\mu\text{mol/L}$) (Salve y cols. 2001).

También se sugiere que la metalotioneína del eritrocito puede ser un marcador eficaz de la distribución de zinc en los tejidos (King y cols. 2002).

La absorción del zinc se ha medido por técnica de monitoreo fecal y por espectrometría de masa cuadrípulo de ionización interna. Esta última consiste en el bombardeo de la sustancia problema con ondas de radio de baja frecuencia y como los átomos de zinc emiten una respuesta única entonces pueden ser cuantificados.

Biomarcador de la actividad biológica del zinc.

Una de las hormonas tímicas mejor conocida responsable de la maduración y diferenciación de la línea de linfocitos T, es el factor tímico del suero (que se abrevia STF); la molécula es biológicamente activa cuando está unida a iones de zinc y en esta forma se llama "Timulina" (abreviatura Zn-STF); entonces el conjugado que se formó entre el elemento citado y el péptido STF, es el biomarcador de la actividad biológica del zinc.

En pacientes con diabetes tipo 1, se ha encontrado que la Timulina se encuentra en concentraciones muy reducidas, mientras que la forma inactiva

conocida como factor tímico del suero, comúnmente está elevada (Mocchegiani y cols. 1989).

Entre las enzimas dependientes de zinc propuestas como biomarcadores del estado del elemento traza, se incluyen la fosfatasa alcalina del suero o del eritrocito, la superóxido dismutasa del suero, y la nucleotidasa 5' de linfocitos. La validez de estas mediciones como indicadores del estado de este elemento requiere estudios adicionales (King y cols. 2002).

Deficiencia del elemento.

Hay varias fases en el desarrollo de la deficiencia o disminución de un nutrimento en particular, además pueden ocurrir alteraciones en el nivel bioquímico, clínico, morfológico y/o funcional (Boosalis, 2006).

Al estudiar sujetos aparentemente sanos con niveles bajos en zinc sérico, se encontró tendencia a la baja en las globulinas, las IgA y en los niveles de tiroxina, estos resultados sugieren que hay alguna relación entre el zinc y las funciones metabólicas de individuos que aún no muestran síntomas de deficiencia en el elemento citado (Hartoma y cols. 1979).

Por otra parte, se ha observado en animales de experimentación, que cuando la ingestión de zinc en la dieta es insuficiente, la primera respuesta es una reducción del crecimiento de los organismos en etapa de desarrollo y se produce una disminución de las pérdidas endógenas de zinc para conservar el de los tejidos. Si la deficiencia es "leve", la homeostasis de zinc puede restablecerse después de ajustar las tasas de crecimiento y de excreción, por lo que ya no ocurren más cambios adicionales, funcionales o bioquímicos (King y col. 2002). Con una deficiencia "notable" en la dieta (inducida en rata), el organismo no puede reestablecer la homeostasis a través de ajustes en las

pérdidas endógenas y el crecimiento, y en consecuencia el animal se desarrolla con rapidez, por disfunción generalizada en el tejido. La reducción de zinc en plasma por consumir una comida deficiente en ese elemento, tiene un significado funcional al detectar que la alimentación con este tipo de dietas que se suministra a ratas gestantes sólo durante los primeros 21 días causa anormalidades en el embrión (Keen y col. 1989).

En diversas especies animales los efectos primeros de la deficiencia de zinc son anorexia y alimentación cíclica (King y col. 2002).

La ubicuidad y versatilidad del zinc en el metabolismo subcelular, sugiere que la deficiencia bien puede resultar en un deterioro de muchas funciones metabólicas (Williams, 1989; Wood, 2000), y que ésta puede ser el resultado de una ingesta inadecuada del mineral en la alimentación o de una alteración en la absorción en presencia de ingestas adecuadas en los planes de alimentación (Hunt y cols. 1998; Groff y cols. 2000; King y cols. 2000).

Las lesiones bioquímicas que se proponen como contribuyentes a la teratogenicidad por la deficiencia de zinc incluyen síntesis anormal de ácidos nucleicos y proteínas; alteraciones en las tasas diferenciales de crecimiento celular necesarias para una morfogénesis normal (McDonald, 2000); polimerización defectuosa de tubulina con reducción resultante en motilidad y división celular; defectos cromosómicos; muerte celular excesiva en áreas adyacentes a las regiones donde ocurre la muerte celular programada (Wilson, 1989; Rhodes y col. 1993) y también, lipoperoxidación excesiva en la membrana celular, a través de la inducción mediada por citocinas de agentes oxidantes que incluyen a los radicales libres (superóxido, alcoxilo, peroxilo) el

peróxido de hidrógeno y peróxidos de lípidos (Keen y col. 1989; Faure y cols. 1995).

En 1998, después de revisar 247 estudios, la American Journal of Clinical Nutrition, informó que los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tienen deficiencias de elementos como el zinc, el magnesio, el cromo y de las vitaminas B-6 y C-1, y que estas características son el resultado de pérdidas sustanciales de nutrientes solubles en agua que se excretan en forma excesiva a través de la orina.

Respecto al contenido de zinc circulante, hay discrepancia, pues los informes mencionan que las concentraciones plasmáticas de este metal en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 pueden ser normales, disminuidas o elevadas en presencia de hiperzincuria (Ruiz y cols., 1998).

La disminución de este mineral, también afecta la disponibilidad de la célula del islote para producir y secretar insulina siendo por ello un componente del problema en diabetes (Chausmer, 1998). Con el balance negativo de zinc, hay menor retención de nitrógeno y menor secreción de insulina (Hambidge y cols. 2000).

La deficiencia de este elemento traza en población abierta, puede emanar por captaciones bajas en la dieta, por la biodisponibilidad disminuida y/o por la interacción entre nutrientes, por el uso de fármacos o bien por las pérdidas de minerales en el transcurso de enfermedades crónicas como la diabetes (Wada y col. 1994, Walsh y cols. 1994; Cousins, 1996).

Los individuos adultos parecen tener un riesgo particular para disminuir las concentraciones de zinc, porque a mayor edad son frecuentes la pérdida del

apetito con menor ingesta de nutrientes ricos en este elemento por lo que se afectan la fisiología y el metabolismo de los mismos (Greger, 1989; Bales y cols. 1994, Wood y cols. 1995).

En hombres con deficiencia de este elemento, los testículos se reducen de tamaño con atrofia del epitelio seminífero. La disfunción testicular resultante altera la espermatogénesis y la secreción de testosterona, se cree que el defecto primario puede implicar la función de las células de Leydig dañadas, con un defecto secundario sobre el eje hipófisis-gónadas. (King y col. 2002).

La disminución de este elemento en las glándulas prostáticas de pacientes con cáncer (Schrodt y cols. 1964) se asocia a hiperprolactinemia como causa de disfunción en uremia (Rodger y cols. 1989).

Niveles plasmáticos de este elemento por debajo de 55 µg/dL se han descrito en enfermedades que cursan con anomalías hormonales y del perfil lipídico (Paniagua y cols. 1982), en diabetes tipo 1 (Arreola y cols. 1990, Botello, 1991), que coinciden también con niveles bajos de andrógenos (Arreola y cols. 1986); del factor IGF-1 (Arreola y cols. 1989), 25-Hidroxicalciferol y contenido mineral óseo (Arreola y cols. 1990), en cirrosis alcohólica, anemia de células falciformes, carcinoma pulmonar, infarto agudo de miocardio, y también en el tratamiento con anticonceptivos orales (Salve y cols, 2001).

La deficiencia grave del mineral mencionado se observa en pacientes con acrodermatitis enteropática, en pacientes alimentados con soluciones para nutrición parenteral total que carecen del elemento. Se considera un factor de riesgo para adquirirla entre individuos que prefieren dietas vegetarianas, pues tienen ingestión elevada de fitatos, éstos se unen al elemento, impidiendo su

absorción. Los síntomas de deficiencia del micronutriente en un individuo dependen de la gravedad de la misma y de otros factores (King y cols. 2002).

Se citan como manifestaciones clínicas de deficiencia de este mineral al retraso del crecimiento, al hipogonadismo, a la hipospermia, a lesiones cutáneas (en ojos, nariz, boca, glúteos y regiones perianales), a la alteración de la visión nocturna, a la anorexia, a la alteración tanto del gusto como del olfato, al deterioro de la función inmunológica, al retardo en la cicatrización de heridas, quemaduras y úlceras de decúbito, a la caída del cabello en placas (o bien con hipopigmentación del mismo, color rojizo), al mal humor, a la irritabilidad, a la apatía, a la depresión, al temblor fino (Boosalis y cols. 1995; King y cols. 2002). En tanto que en animales de experimentación, incluyen defectos del encéfalo y de los ojos, la espina bífida, el labio y paladar hendidos, y un gran número de malformaciones cardíacas, pulmonares, del esqueleto, y del sistema urogenital (Keen y col. 1989).

También se sabe que la síntesis, liberación de hormonas, como la del crecimiento, somatomedina, prolactina, hormona tiroidea, corticosterona, hormona liberadora de LH, hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante son afectadas por la deficiencia de este elemento, además se mencionan a sustancias similares a hormonas como las prostaglandinas (Bunce, 1989; King y cols, 2002).

Hacen falta más estudios en poblaciones con captación nutrimental de zinc crónicamente baja, como en el caso de pacientes con diabetes, la suplementación es un recurso alternativo, dado que la conservación del zinc endógeno es más crítica que el mantener la homeostasis del citado elemento (Lee y cols. 1993; Sian y cols. 1996; Black y cols. 1998).

Agentes quelantes pueden exacerbar el impacto de una enfermedad sobre el metabolismo del zinc, desencadenando una baja importante del mismo (King y cols. 2002).

Exceso en la ingesta de zinc.

La administración de una cantidad excesiva de zinc en la dieta de pollos en crecimiento permitió una acumulación del elemento en huesos, hígado e intestino (King y col., 2002).

Aunque en humanos la incidencia de intoxicación aguda por este elemento es rara, se informa como consecuencia de ingestión elevada. Los brotes aislados son por consumo de alimentos y bebidas que se contaminan con este metal porque se almacenan en recipientes galvanizados (King y col., 2002).

El consumo prolongado de un exceso de zinc por suplementación hasta por 150 mg/día puede producir emesis, arritmias cardíacas y disminuir la concentración de c-HDL en suero (Sandstead, 1995; Cousins, 1996; Alpízar, 2001), también produce erosión gástrica y depresión de la función inmunitaria. Una de las principales consecuencias a largo plazo de la ingestión en exceso de este micronutriente es la inducción de una deficiencia secundaria de cobre causada por la competencia entre estos elementos por la absorción intestinal, que puede resultar en anemia (Reiser y cols.1987; Abdel-Mageed y col. 1990; Broun y cols. 1990; King y cols. 2002).

Se informa de casos en individuos con exceso de este elemento en suero, como los que tienen lugar por intoxicación directa con éste, por la ingesta excesiva de alimentos que lo contienen mayormente, o por el contacto directo de las personas con envoltorios fabricados con el elemento mencionado, o también como consecuencia de una exposición industrial por inhalación del

mismo. Se menciona que parece que la desintegración plaquetaria puede ser la causa de una elevada cantidad de zinc sérico (Salve y cols, 2001).

Aplicaciones y acciones terapéuticas del zinc.

Un uso importante de este elemento es como biomaterial potencial, debido a que este metal junto con el aluminio y el cobre constituyen el ZinalcoTM, aleación que presenta resistencia a la corrosión y ductilidad elevada; además cuenta con posibilidad biocompatible para ser utilizada en la reconstrucción de huesos en traumatismos óseos que requieren implantes ortopédicos (Aguilar y cols. 1994).

Se utiliza también como pigmento blanco (óxido de zinc), catalizador en reacciones de química orgánica, para preparados farmacéuticos y en cosmética. El $ZnCl_2 \cdot 6H_2O$ como desinfectante, el cloruro anhidro de $ZnCl_2$ como deshidratante energético (Gispert y cols. 2003).

Existen procesos fisiológicos sensibles al zinc como lo indican en ratones con deficiencia proteínica severa, a los que se les administraron 200 μg de este micronutriente por gramo de formulación, y les fue posible restaurar a la normalidad los niveles del elemento y mejorar los de las proteínas circulantes en estudio (Filteau y cols. 1982).

En animales a este elemento se le han atribuido acciones terapéuticas como en casos de pododermatitis plantar proliferativa y lesiones en piel de bovinos. Inclusive se sabe que por cambios bioquímicos en la concentración del elemento mencionado en sangre y tejidos de estos animales puede causar retardo en la espermatogénesis por lo que es esencial la administración en su deficiencia testicular (Bértoli, 1998).

Interviene de diferentes maneras beneficiando la producción de linfocitos en humanos lo que aumenta la defensa inmunitaria (Arenas y cols. 1993), por lo que se asocia con resistencia a las infecciones.

En Estados Unidos de Norteamérica se ha visto que el contenido del micronutriente en las fórmulas comerciales para lactantes depende de las normas de fortificación del fabricante así también que algunos fabricantes de cereales para el desayuno, añaden zinc a su producto en cantidades que varían de 25 a 100 % de la cantidad mínima recomendada en la dieta (King y col. 2002) y dada su importancia para los niños en crecimiento, así como en todos los deportistas interesados en un buen rendimiento en su disciplina, por sus propiedades redox (las que contrastan con hierro y cobre) se utiliza sin riesgo de daño oxidante (Hambidge, 2000, Hicks y cols. 2006), encontramos que muchos de los alimentos que adquieren y consumen estas personas están adicionados con vitaminas y minerales que ostentan anuncios solamente como “zinc” o “crecizinc”.

Este elemento es conocido como mineral de la belleza, nutriente sorprendente para la piel y aplicado directamente en el cabello, ayuda a combatir la fragilidad del mismo, así también favorece la cicatrización de las heridas y quemaduras (Floersheim y cols. 1980).

Varios estudios demuestran que durante el embarazo, la suplementación de hierro disminuye las concentraciones plasmáticas de zinc, por ello se recomienda que a toda mujer embarazada a quien se administre más de 60 mg de hierro /día, también se le debe administrar zinc suplementario (IMFNB, 1990).

La dosis farmacológica de zinc de 3 a 4.6 mmol/ día; 200 a 300 mg/ día, se emplea en pacientes jóvenes para tratar la enfermedad de Wilson (ésta es un error congénito raro del metabolismo del cobre con acumulación excesiva de este metal en los tejidos). La relación recomendada es de 10:1 de zinc a cobre (Fischer y cols. 1984). El mecanismo sugerido es porque la ingestión abundante del zinc induce síntesis del ligando metalotioneína, esta proteína secuestra cobre por ello se cancela su biodisponibilidad para transferencia en la serosa (Planas y col. 1997).

El papel etiológico del micronutriente se menciona en enfermedades como la impotencia (Rodger y cols.1989), en el síndrome de Down (Sustrova y cols. 1994) y circunstancias clínicas como en la hiperplasia prostática benigna (Schrodt y cols. 1964), el síndrome de déficit de atención (Ward, 1990) así como en alteraciones de la fisiología normal, del crecimiento y desarrollo (Hambidge, 2000).

Zinc en relación con diabetes.

De la literatura se sabe que resultados obtenidos en pacientes con DM2 corresponden a concentraciones alteradas de ácido siálico total, de ácido siálico asociado a lípidos así como de niveles inadecuados de ciertos minerales como el cobre, manganeso, cromo, hierro, magnesio y zinc; que al obtener relaciones específicas con niveles de Zn/Cr, Fe/Zn, Cu/Zn, ácido siálico total-Cu/Zn, Cu-Fe/Zn y ácido siálico asociado a lípidos-Zn/Cr es posible tener correlaciones relacionadas con el género de estos pacientes, lo que permite mostrar sus conexiones interactivas con la DM, y que esos parámetros pueden ser usados como Índice diagnóstico en pacientes con este padecimiento (Ekin y cols. 2003).

Se observó que la concentración elevada del micronutriente en el agua potable, se asociaba a un riesgo notablemente menor de desarrollar diabetes, encontrándose una asociación aún más estrecha entre el zinc y el riesgo de diabetes (Haglund y cols. 1996).

Las personas con diabetes tipo 1 tienden a ser deficientes en este elemento y las tipo 2 pueden tener niveles disminuidos, por ello se utilizan suplementos con este micronutriente (Cunningham y cols. 1994).

En la diabetes se esperaría que la hiperglucemia fuera la responsable de que exista un aumento en la pérdida urinaria de zinc así como una disminución de este elemento en el contenido corporal total. Sin embargo, en pacientes con DM2 existen trabajos de investigación que indican discrepancia en cuanto al contenido circulante del metal mencionado en presencia de hiperzincuria. El balance de este elemento en individuos con diabetes puede ser bajo (Walter y cols., 1991), y su deficiencia exagera el daño inducido por citocinas en el ataque autoinmune que destruye las células β pancreáticas, pues hay aumento de oxidantes intracelulares y de radicales libres, porque la disminución intracelular de zinc afecta a enzimas antioxidantes que dependen de él (Chausmer, 1998), se disminuyen también las defensas inmunológicas de la célula y con ello el aumento de los riesgos de infección y retardo en el proceso de cicatrización de heridas (The Green Turtle Bay Vitamin, 2002).

Los mecanismos subyacentes a las alteraciones del metabolismo del zinc e identificación de sus señales reguladoras a nivel celular y de todo el organismo así como en enfermedades crónicas como la diabetes, no están identificados con precisión por lo que requieren de más investigación (Sian, 1996; DiSilvestro, 2000; King y cols. 2002).

Suplementación con zinc.

La investigación en población de Estados Unidos del NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey), corresponde al primer escrutinio realizado para estimar la captación de nutrientes totales obtenidos de los alimentos las 24 horas, así también proporciona información detallada sobre el uso de suplementos dietéticos (Ronette y cols. 2000).

En los años 90s, primeramente en países industrializados, se efectuaron estudios controlados doble ciego con suplementos de zinc en la dieta. Sus resultados aunque con bases globales, tienen un impacto positivo en la apreciación de la importancia en salud pública de la deficiencia de este elemento en humanos (Walsh y cols. 1994; Black, 1998).

La United States Environmental Protection Agency establece una dosis oral de referencia (RfD) para zinc, de 0.3 mg/ kg/ día, los toxicólogos establecen como recomendación segura 21 mg/ día (Mertz y cols. 1994 y 1995). Aún cuando al zinc se le considera como mineral no tóxico a niveles moderados, las desviaciones en la práctica usual nutricional acompañada de la autoprescripción con suplementación excesiva, pueden ser dañinas para la salud (Wada y col. 1994; Wood y cols.1995; Sandstead y col. 1996) por lo que para la administración de este elemento se recomienda la supervisión médica (NRC,1989; Hunt,1996).

La suplementación con este elemento ayuda a personas con problemas en el proceso inmune que daña las células β pancreáticas (Faure y cols. 1995, Chausmer, 1998), también en pacientes con insuficiencia renal crónica (Bermúdez y cols. 1982; Urquieta y cols. 1982), se citan efectos benéficos en la biosíntesis y liberación de hormonas tiroideas en pacientes urémicos bajo

diálisis peritoneal (Arreola y cols. 1993) y también en personas con anorexia nervosa (Ward, 1990; Birmingham y cols. 1994).

Existen tratamientos con zinc para adolescentes, asociados con dietas e infusiones de ácido linoleico, en diferentes dosis, en enfermedades como la acrodermatitis enteropática, donde la respuesta de los lípidos séricos fue sensible a la dosis de zinc. Por estos trabajos se sabe que los triglicéridos se normalizaron al administrar dosis elevadas del elemento, pero sin embargo, las c-HDL permanecieron en concentraciones bajas aun con las diferentes dosis administradas del mismo (Walldius y cols. 1983).

La suplementación con sales de zinc se postula como beneficiosa en la promoción de la salud (Endin y cols. 1980; Ward, 1990) y se recomiendan en Alzheimer (Constantinidis, 1990). Se demostró aumentos en la concentración del elemento con recuperación de funciones en el crecimiento y desarrollo de jóvenes (Hambidge, 2000).

Toxicidad del zinc.

Existen casos de fiebre luego de inhalar humo de óxido de zinc, con signos que incluyen hiperpnea, sudación profusa y debilidad general. En cambio, los principales efectos indeseables en dosis altas por la suplementación con sales de este mismo elemento, son molestias gástricas como flatulencia, meteorismo, dolor epigástrico, náusea, mareo y diarrea (Bertholf, 1988).

Dosis mayores de 200 mg/ día de este metal suelen ser eméticas y ha ocurrido muerte al administrar dosis intravenosas elevadas (Cousins, 1996; King y col. 2002).

Las consecuencias a largo plazo de la ingestión de un exceso de zinc en los suplementos, incluyen disminución de la función inmune, y la inducción de una

deficiencia secundaria de cobre causada por la competencia entre estos elementos por la absorción intestinal, deficiencia que puede resultar en anemia (Broun y cols. 1990) o en bajos niveles de la lipoproteína c-HDL (Reiser, 1987; Fosmire, 1990; King y col. 2002) o producir arritmias cardiacas (Sandstead, 1995) por lo que la captación del cobre debería ser aumentada si la suplementación continúa por otros días mas (excepto para personas con enfermedad de Wilson) (Planas y col. 1997).

La toxicidad respiratoria y gastrointestinal debida a la ingestión aguda o crónica de grandes cantidades de suplementos con este micronutriente, informada en personas sin diabetes, puede ocurrir, dejando una respuesta inmune alterada, microcitosis, neutropenia, inhibición de la absorción de hierro y cobre, inhibición del desarrollo neurológico así como una disminución de los niveles de c-HDL (Abdel-Mageed y col.1990; NRC 1989; Walsh y cols. 1994; Wood y cols. 1995; Cousins, 1996).

Los efectos de la captación moderadamente elevada de este metal son difíciles de evaluar porque se requieren indicadores bioquímicos y metabólicos. Estos indicadores podrían incluir mediciones del zinc en plasma, en leucocitos, en cabellos, huesos y saliva, así también se necesita establecer marcadores metabólicos con actividad enzimática asociada al ion zinc (Ronette y cols. 2000).

Suplementación de zinc en relación con diabetes.

Se sabe por estudios experimentales con ratas que desarrollan diabetes espontáneamente, que la administración de suplementos con el micronutriente mencionado preserva la función pancreática (Huber y col. 1973; Tobia y col. 1998).

Algunos autores sugieren que se instituya una dieta complementaria con un contenido suficiente de dicho metal en personas que tomaron por largo tiempo agua de pozo con bajo contenido en zinc, ya que éstos presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes (Haglund y cols. 1996).

El sulfato de zinc es una sal soluble con propiedades astringentes y débilmente antiséptica, su acción se debe presumiblemente a la facultad de precipitar proteínas (Rosensten, 1993).

Señalan efectos benéficos por la administración del sulfato de zinc en adolescentes mexicanos con diabetes tipo 1 y que además cursaban con niveles disminuidos del elemento mencionado, particularmente en aquellos que tenían concentración disminuida de somatomedina C (Arreola y cols. 1989); o los que presentaban problemas tanto en la función tiroidea (Arreola y cols. 1990); como en la función gonadal (Arreola y cols. 1991), o con retraso en la velocidad de crecimiento (Arreola y cols. 1992).

También ubican a este elemento entre los minerales seleccionados para el manejo de pacientes con diabetes (Mooradin y cols.1994; Chausmer, 1998; O'Connell, 2001).

El descontrol de la DM afecta la homeostasis del elemento traza de diversas formas. En muchos estudios se ha puesto en evidencia una elevada excreción urinaria de zinc en pacientes con diabetes en comparación con los controles sanos, lo que afecta la disponibilidad de la célula del islote para producir y secretar insulina (Walter y cols. 1991, Cunningham y cols. 1994). Se sugirió que la hiperzincuria era producto más de la hiperglucemia sostenida a pesar de la medicación, que de cualquier efecto sobre el túbulo renal (Chausmer, 1998), el mecanismo de la hiperzincuria en los pacientes con diabetes es poco claro.

En la DM, existen complicaciones crónicas, que están en relación directa con la obesidad, o de manera directa con el descontrol metabólico del padecimiento; debido a ello habrán también alteraciones en la síntesis de moléculas como la insulina y variaciones en las cantidades de elementos como el zinc (Islas y col.1999; Gómez-García y col.2004) por lo que recomiendan la suplementación con zinc en los individuos con DM2 y en aquellos además con lesiones degenerativas tempranas de la retina (Faure y cols. 1995) y con función inmunitaria alterada (King y cols. 2002).

Varios especialistas en salud recomiendan que los adultos con diabetes consuman diariamente entre 15 y 25 mg de zinc, lo que podría ser una forma de corregir el déficit del elemento mencionado (Kroger, 2005).

Suplementación combinada de zinc y cromo con relación a diabetes.

Por otra parte, se informa que la suplementación con la combinación de “cromo y zinc” en personas con DM2 no modificó significativamente la hemoglobina glucosilada ni la concentración de glucemia y que además no hubo efectos adversos ni se detectaron interacciones entre c-HDL, zinc o cromo (Anderson y cols. 2001).

Índice de Masa Corporal.

También se le conoce como Índice de Quetelet, además es el parámetro diagnóstico más utilizado; se usa en forma concluyente para evaluar el sobrepeso y la obesidad, así también en la supervisión de cambios en el peso corporal (Secretaría de Salud México, 2004).

Respecto a la grasa corporal, el IMC presenta algunas limitaciones por ejemplo si una persona tiene gran desarrollo muscular, su valor puede sobreestimar la

cantidad de grasa y también si se ha perdido masa muscular, el IMC la puede subestimar (Gallagher, 2000).

Cuadro I. Clasificación por IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM-174-SSA1-1998)

| Clasificación: | Resultado de IMC (kg/m ²) |
|----------------|--|
| Desnutrición | < 18 |
| Peso saludable | 18 a 24.9 |
| Sobrepeso | 25 a 26.9 |
| Obesidad I | 27 a 29.9 |
| Obesidad II | 30 a 39.9 |
| Obesidad III | 40 o más |

El IMC describe el peso relativo para la estatura y está considerablemente correlacionado con muchos otros procedimientos antropométricos en cuanto a la predicción de riesgo de morbilidad y mortalidad, de acuerdo a los criterios que la Organización Mundial de la Salud tiene en adultos.

Cuadro II. Clasificación por IMC y riesgo de comorbilidades de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1998)

| Clasificación: | IMC | Riesgo de comorbilidades. |
|----------------|-------------|---------------------------|
| Bajo peso | < 18.5 | Bajo |
| Saludable | 18.5 a 24.9 | Promedio |
| Sobrepeso | > 25 a 29.9 | Incrementado |
| Obesidad I | 30 a 34.9 | Moderado |
| Obesidad II | 35 a 39.9 | Severo |
| Obesidad III | > 40 | Muy severo |

Parámetros bioquímicos.

Hemoglobina glucosilada. Este indicador metabólico en los pacientes con diabetes corresponde a la integración de todas las variaciones de glucemia durante las seis a ocho semanas previas (Heberhardt y col. 1998; Nuttall, 1998).

Parámetro que más se utiliza para valorar el control metabólico, es un complejo formado entre la hemoglobina y la glucosa, su vida media es más larga que la de otros complejos proteínicos (Kynoch, 1977; Rumley y cols. 1990).

Si en condiciones fisiológicas la unión de la hemoglobina con la glucosa, hace un cambio de conformación molecular que interfiere con la oxigenación adecuada de los tejidos (Partida-Hernández y cols. 2000), en el caso de pacientes con hiperglucemia crónica se hace más crítico, por ello la cuantificación periódica de A1c es clave como medida predictiva de discapacidades ocasionadas por las complicaciones crónicas en individuos con diagnóstico de diabetes.

Los valores mayores a 8 % de A1c equivalen a control metabólico glucémico “inadecuado” o “malo”, así también corresponde a riesgo “alto” para desarrollar complicaciones crónicas de la diabetes. (Marañés-Pallardo y cols, 2003).

Glucosa.

Los criterios de diagnóstico de diabetes se han modificado en función de la concentración de glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/ dL (11.1 mmol/ L), o glucemia sérica en ayunas ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/ L); por lo que la hiperglucemia es el parámetro que determina su diagnóstico (ADA; 2007).

La hiperglucemia origina aumento del estrés oxidativo, el cual es una de las causas más importantes de disfunción endotelial (Teshamariam, 1994), ésta última puede ser con alteraciones de la coagulación sanguínea, o de la inflamación, o de la regulación del tono muscular, el deterioro es de manera gradual hasta llevar a la micro y macroangiopatía en pacientes con diabetes. (Williams y cols. 1996; Calles-Escandón y col. 2001). Las sulfonilureas como glicazida y glibenclamida pueden proteger el endotelio vascular del daño inducido por la hiperglucemia en pacientes con DM2 (Shimabukuro y cols. 2006).

Valores de glucosa venosa para sujetos sanos obtenidos de la literatura: intervalo de 70 a 100 mg/dL (Goldstein y cols. 2004).

Lípidos.

Un mamífero contiene entre un 5 y un 25 %, o más, de su peso corporal en forma de lípidos, y hasta un 90 % de estos lípidos están en forma de triacilgliceroles. La mayor parte de esta grasa, que está almacenada en el tejido adiposo, constituye la reserva energética principal. En los sistemas animales, la grasa se almacena en los adipocitos. Sirve para amortiguar los golpes que puedan recibir los órganos y constituye un aislante térmico eficaz, en especial en los mamíferos marinos, que deben mantener una temperatura corporal mucho más alta que la del agua del mar en la que viven. (Mathews y cols. 1999).

En la DM descontrolada las alteraciones en las concentraciones de lípidos plasmáticos son de gran importancia debido al papel que juega la insulina en el metabolismo de los mismos y además se presentan más frecuentemente cuando tienen esta condición.

Se desconoce la razón por la cual se depositan los lípidos en las paredes de las arterias de tamaño grande y mediano, acontecimiento que tiene consecuencias potencialmente mortales (Baron, 2002). Los dos lípidos principales en la sangre son los triglicéridos y el colesterol; los que se transportan en lipoproteínas (Voet y col. 1990).

Las nefropatías provocan una amplia gama de alteraciones de los lípidos. El síndrome nefrótico puede acompañarse de elevaciones de las c- LDL, c-VLDL o ambas, y la gravedad de la hiperlipidemia es paralela al grado de hipoproteinemia. La insuficiencia renal se asocia con hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de c-HDL (Islas y col. 2005). También la enfermedad acelerada de los grandes vasos en la diabetes puede ser debida a un mecanismo patológico sinérgico que involucra hiperlipidemia, alteración en la función plaquetaria y anormalidades en la función de las paredes arteriales (Brownlle y cols.1981).

El problema del transporte de los lípidos por la sangre y la linfa se resuelve en parte con la formación de complejos con proteínas, para formar unos agregados solubles denominados lipoproteínas.

Algunos lípidos se asocian covalentemente con proteínas por el extremo amino o carboxilo terminal o cerca de ellos. La mayor parte de estas proteínas (apoproteína) fijan moléculas de ácido graso, fosfolípido o glucolípido, constituyendo así las lipoproteínas que funcionan en el plasma sanguíneo como vehículos transportadores de triacilglicéridos y colesterol (Voet y cols.1990).

Se han descrito diversas familias de lipoproteínas, cada una de las cuales desempeña funciones concretas. Estas familias se clasifican en función de su

densidad determinada mediante centrifugación, de acuerdo a sus propiedades físicas en 5 categorías principales: quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad, de densidad intermedia (c-IDL), de baja densidad y de alta densidad (Posadas y col. 1993; Wasan y col. 1993).

Las lipoproteínas son partículas esféricas compuestas de centenares de moléculas de lípidos y proteína. Son de un tamaño menor que los hematíes y solamente visibles al microscopio electrónico. Los principales lípidos presentes en las moléculas de lipoproteínas son: el colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos. Los triglicéridos y la forma no esterificada de colesterol (ésteres de colesterol) son lípidos no polares insolubles en medio acuoso (hidrófobos) y constituye el núcleo de las lipoproteínas. Los fosfolípidos y una pequeña cantidad de colesterol libre (no esterificado) son solubles tanto en medio lipídico como acuoso. Desempeñan papeles cruciales en la regulación del transporte de los lípidos a los tejidos, ya sea para el almacenamiento de energía, ya sea para su oxidación (Islas y col.2005).

Dado que los lípidos tienen una densidad mucho menor que las proteínas, el contenido lipídico de una clase de lipoproteínas está inversamente relacionado con su densidad. La clasificación estándar de las lipoproteínas incluye, por orden creciente de densidad: quilomicrones, las lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos, las lipoproteínas de baja densidad que transportan la mayor parte del colesterol, las lipoproteínas de densidad intermedia y las lipoproteínas más densas son las llamadas de alta densidad. Algunos esquemas de clasificación establecen dos clases de c-HDL, y además existe una lipoproteína cuantitativamente menor denominada lipoproteína de muy alta densidad (Posadas y cols. 1993; Wasan y cols.1993).

Las lipoproteínas de cada clase contienen apoproteínas características y poseen una composición lipídica distintiva. En las lipoproteínas humanas se encuentran un total de nueve apolipoproteínas principales.

Las anomalías de los lípidos séricos son una de las determinantes de la aparición de complicaciones macrovasculares las cuales propician la principal causa de muerte de los pacientes con DM2 (80%) (Stamler y cols. 1993).

La hiperlipoproteinemia, se encuentra como causa secundaria en la diabetes y en la enfermedad renal. Puesto que se afecta el metabolismo de los lípidos, y la concentración de lipoproteínas cambia. Así, en la cetoacidosis diabética, la hipertrigliceridemia puede ser grave, a expensas de incremento de la c-VLDL y de los quilomicrones; estos trastornos se acompañan de hiperproducción de c-VLDL y de deficiencia en la enzima lipoproteinlipasa secundaria a la insulinopenia (Herrera, 1993, Islas y col. 2005).

Triglicéridos.

Estos son importantes para transferir energía de los alimentos hacia las células.

Los niveles normales de triglicéridos son < 250 mg/ dL con niveles limítrofes de 250 a 500 mg/dL. La hipertrigliceridemia corresponde a niveles > 500 mg/ dL (Matthew, 1993); ésta se ha considerado con riesgo independiente en la presentación de enfermedad cardiovascular, particularmente cuando está asociada a niveles bajos de c-HDL y a niveles elevados de c-LDL. En diferentes ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que su control disminuye los eventos coronarios, tanto en prevención primaria como secundaria (Dumbar y col. 2005).

La obesidad, el consumo excesivo de azúcares simples y de grasas saturadas, la inactividad, el consumo de alcohol y la resistencia a la insulina se asocian con frecuencia a hipertrigliceridemia (ILIB; 1998). También ésta es más frecuente en pacientes DM con enfermedad cardiovascular, que en aquellos diabéticos sin la patología mencionada (Groot y cols. 1991; Patsch y cols. 1992; Gotto y col. 1998).

En algunos pacientes con hipertrigliceridemia se requiere de la determinación de la apolipoproteína C-II para detectar defectos genéticos, así como de lipasas y transferasas involucradas en el metabolismo de lipoproteínas (Steiner, 1991). El valor de referencia existente para la mayoría de los métodos enzimáticos de triglicéridos es de hasta 170 mg/ dL (1.92 mmolas/L).

Colesterol Total.

El colesterol es una sustancia esencial en todas las membranas celulares animales y forma la estructura básica de las hormonas esteroideas y los ácidos biliares (Baron, 2002).

La concentración de colesterol en sangre depende de la edad, dieta, grupo étnico, etc. Niveles de colesterol elevados muestran un mayor riesgo a enfermedades coronarias. Existe un consenso general para individuos 30 a 39 años de riesgo moderado (> 220 mg/dL) y alto (> 240 mg/dL) en función a los valores de colesterol. Es también reconocido como un reductor de riesgo el que los niveles de colesterol total en sangre de aproximadamente 200 mg/dL sea para sujetos de más de 30 años. Las cifras de colesterol total superiores a 240 mg/dL corresponden a hipercolesterolemia (Matthew, 1993; ILIB, 1998).

En el del ATP III (Panel de Tratamiento en Adultos), se actualizan las recomendaciones existentes para el manejo clínico del colesterol sanguíneo

elevado y se hace la observación de que el colesterol que comemos en los alimentos tiene muy poco efecto sobre el nivel de colesterol en la sangre (NCEP, 1993).

Los niveles deseables de colesterol total son < 200 mg/dL con niveles limítrofes de 200 a 239 mg/dL.

Lipoproteínas.

Colesterol de Lipoproteína de alta densidad.

De todas las lipoproteínas las c-HDL son las más pequeñas y heterogéneas, sus niveles altos constituyen un factor negativo para riesgo cardiovascular. Son sintetizadas por el intestino y el hígado, contienen inicialmente apoproteína A1 y fosfolípidos. Las c-HDL se secretan en forma de partículas discoides, las cuales se encargan de extraer el colesterol desesterificado de la célula, es decir, absorben el colesterol libre de los tejidos, incluyendo el de las paredes arteriales y el de las lipoproteínas circulantes (origen periférico). Las HDL son el mayor sitio de esterificación del colesterol, y lo hacen a través de la vía acilcolesterol-aciltransferasa. Esta vía enzimática es activada por la Apo A-1 en HDL. Las HDL2 que se forman regresan al hígado el colesterol esterificado para su eliminación. Por otra parte, al sufrir la extracción de los triglicéridos por vía de la lipasa hepática, las HDL2 se convierten en HDL3, por lo tanto una reducción de la enzima hace que disminuya la concentración de HDL (Lerman, 1994; Islas y cols. 2005). Su carencia provoca saturación celular con gotas de colesterol, inhibe la producción de receptores de lipoproteínas de baja densidad y mata a la célula (Acoltzin-Vidal y cols. 2004).

En parte la c-HDL es un producto de la degradación lipolítica de lipoproteínas ricas en triacilglicéridos (Herrera, 1993).

Numerosos estudios epidemiológicos han establecido firmemente que el c-HDL es un factor predictivo independiente y poderoso de incidencia de enfermedad coronaria. El descenso en su concentración sérica, refleja dislipidemia, obesidad, sedentarismo, tabaquismo y alteración de la tolerancia a la glucosa. (Gotto y col. 1998; ILIB, 1998; Islas y col.2005).

En la búsqueda para establecer si existen diferencias en las concentraciones de la lipoproteína cardioprotectora que se basen en el género de las personas se encontró que en estudios para determinar la incidencia de DM2 con Indios Pima no solamente se midió la lipoproteína mencionada sino también las subfracciones de la misma como la HDL2a y la HDL3. Altos niveles de HDL total, HDL2a y HDL3 fueron factores protectores potenciales contra la diabetes tipo 2 en mujeres, en cambio altos niveles de HDL total y HDL3 fueron predictivos de diabetes tipo 2 en los varones. Las diferencias de género encontradas en los efectos del c-HDL explican los autores pueden ser relacionadas a efectos de hormonas sexuales o lipoproteínas (Fagot-Campagna y cols. 1999) y que las relaciones entre mujeres con diabetes y sin diabetes, entre poblaciones, aún son inciertas y se requiere investigar más al respecto (Klein y cols.1999).

La obesidad parece asociarse en varones, de manera uniforme a una reducción del c-HDL (Denke y cols. 1993).

Estudios epidemiológicos indican que valores < 35 mg/dL (0.90 mmol/L) de c-HDL para los hombres, están asociados con un riesgo más alto que el promedio de enfermedades del corazón de tipo coronario (Méndez y cols. 1995; Rader y cols. 2003).

Los niveles deseables de c-HDL, son > 35 mg/dL, limítrofe de 35 mg/dL, y es de alto riesgo cuando los niveles < 35 mg/dL.

El tratamiento de la diabetes y la reducción del peso corporal disminuyen la dislipidemia, pero no suelen curarla, en especial no se corrigen los niveles de c-HDL bajos (Alpízar, 2001).

Colesterol de Lipoproteína de baja densidad.

Las LDL son el principal transporte de colesterol en plasma y pueden ser modificadas por el estrés oxidante, este último es la disfunción metabólica que consiste en la pérdida del balance entre la producción de oxidantes que se generan como resultado del metabolismo celular y los sistemas de defensa antioxidantes (Hicks y cols. 2006). Se ha pensado que una concentración elevada de las c-LDL tiene que ver con la formación de la placa de ateroma, aunque no está bien establecido, lo que si se ha descrito, es que su molécula tiene que sufrir alteraciones para que pueda participar en la formación de la placa (Olivares-Corichi y cols. 2006).

Por otra parte, se sabe que, la incidencia de infartos indoloros es mayor entre los enfermos de DM y se eleva con la edad de los mismos (Hiss y cols. 1994). También que las personas con diabetes que experimentan un infarto del miocardio tienen una tasa de mortalidad excepcionalmente alta, ya sea en forma inmediata o al largo plazo, en ellas se establece como objetivo el que mantengan las cifras de c-LDL < 100 mg/dL como prevención secundaria (se revisan medidas de control de los factores primarios de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hiperlipemia, hipertensión, diabetes) y al margen del riesgo o del tratamiento individual (Fernández-Avilés, 1997).

Por lo tanto, los niveles deseables de colesterol de baja densidad, son <130 mg/ dL, personas con 2 o varios factores de riesgo en quienes el riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años es de menos o igual al 20 %. Este riesgo se ha estimado con base en las calificaciones de riesgo Framingham y el objetivo es que personas con 2 o varios factores de riesgo tengan cifras menores de 130 mg/dL. Existen los niveles limítrofes de 130 a 154 mg/dL (Matthew, 1993). Personas que tienen de 0 a 1 factor de riesgo, con pocas excepciones, tienen un riesgo a diez años de menos del 10 %, su objetivo en cuanto a la concentración de c-LDL es que permanezcan < 160 mg/ dL, siendo entonces de alto riesgo para cardiopatía coronaria los niveles de 160 mg/ dL. Los individuos cuya concentración de c-LDL estimado sea alta, deben someterse cuando menos a una medición de repetición.

Esta lipoproteína elevada se suma a factores como hiperglucemia, hiperuricemia, obesidad y sedentarismo para producir hipertensión arterial. (AMA, 1997), principal causa del evento vascular cerebral, las complicaciones cerebro vasculares disminuyen notablemente con la terapéutica antihipertensora. Los beneficios de reducir los niveles elevados de tensión arterial, están comprobados que ayudan a reducir los índices de enfermedad coronaria, en estudios clínicos, el tratamiento antihipertensivo se ha asociado con reducciones en promedio de 35 a 40 % en la incidencia de apoplejía, de un 20-25 % en infarto al miocardio, y más de un 50 % en insuficiencia cardiaca.

El Programa Nacional de Educación en Colesterol, de los Estados Unidos (NCEP, 1993) y modificado en el 2001, utiliza como parámetro más importante el colesterol-LDL. En los sujetos sin cardiopatía isquémica, con menos de dos factores de riesgo la meta es alcanzar 160 mg/dL. En sujetos sin cardiopatía

isquémica con dos o más factores de riesgo la meta es 130 mg/ dL. En los casos de cardiopatía isquémica sin importar el número de factores de riesgo que tengan, la meta es un c-LDL < 100 mg / dL.

A pesar de la ausencia de alteraciones uniformes en la concentración de las c-LDL con la obesidad, se produce una disminución del tamaño de las LDL en los individuos obesos, que concuerdan con sus concentraciones más altas de triglicéridos y más bajas de c-HDL (ILIB, 1998). En los varones de mediana edad y de edad avanzada, sólo se observaron diferencias mínimas del colesterol de LDL para distintos valores del IMC comprendidos entre 21.1 y 30 kg/ m², que corresponden ya a grados de obesidad (Howard, 1999).

El colesterol-LDL suele ser normal en la DM2 (Aguilar, 2001); aunque las partículas LDL son pequeñas, densas y quizás más aterógenas, han sido asociadas con mayor riesgo de infarto agudo al miocardio y están presentes también en la hiperlipidemia combinada familiar (Posadas y col. 1993; Gotto y col. 1998).

Lipoproteínas con relación a diabetes.

En los pacientes con DM2 la concentración de lipoproteínas cambia. Los bajos niveles de c-HDL pueden reflejar una relación inversa entre las concentraciones de c-VLDL y c-LDL, asimismo la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa. En parte, la c-HDL es un producto de la degradación lipolítica de lipoproteínas ricas en triacilglicéridos (Herrera y cols. 1993). Por lo tanto una reducción de la enzima hace que disminuya la concentración de c-HDL (Lerman, 1994). Estudios especiales requieren de la determinación de apolipoproteína E. En algunos pacientes con hipertrigliceridemia se requiere de la determinación de la apolipoproteína C-II para detectar defectos genéticos, así

como de lipasas y transferasas involucradas en el metabolismo de lipoproteínas (Steiner, 1991).

En particular c-HDL con relación a suplementación de zinc.

En padecimientos como la acrodermatitis enteropática y con suplementación de zinc en diferentes dosis (mayores a las empleadas en este trabajo) y en adolescentes, se observa que las c-HDL permanecieron en concentraciones bajas a lo largo de las diferentes dosis administradas de este elemento (Walldius y cols.1983).

Hormona luteinizante.

Llamada también lutropina, es secretada por las células β de la pituitaria anterior bajo el control de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica. Es una proteína que contiene carbohidratos con una masa molecular de aproximadamente 28 kDa, posee dos cadenas polipeptídicas designadas como α y β . Las cadenas α de LH y FSH, son idénticas bioquímicamente, mientras que las cadenas β son únicas y confieren especificidad inmunológica y biológica. La bioactividad también se determina por la cadena β .

La LH en la hembra provoca la ovulación y la producción de esteroides (estrógeno y progesterona) por el cuerpo lúteo. En el macho, ella estimula las células intersticiales (células de Leydig) para producir andrógenos y estrógenos.

Se informa que en varones con DM1 y con niveles bajos en zinc (Arreola y cols. 1986), no hay cambios en la concentración de LH (Cailleba y cols. 1982; 1986; Tibblin y cols. 1996).

Valores de hormona luteinizante para varones sanos, adultos, obtenidos de la literatura: intervalo de 0.4 a 5.7 μ UI/ mL

Hormona estimulante del folículo.

Es una glicoproteína de aproximadamente 28 kDa, que facilita el desarrollo y manutención de los tejidos gonadales, los que sintetizan y secretan hormonas esteroides.

Los niveles circulantes de FSH son controlados por un efecto de retroalimentación negativa en el hipotálamo, por hormonas esteroidales. No obstante, la FSH y la LH se necesitan para la función sexual normal en ambos, machos o hembras. Los patrones secretorios son diferentes para ambos sexos. En adultos maduros sexualmente, la FSH y la LH no son secretadas en cantidades constantes; más bien, la secreción ocurre en pulsos que resultan en fluctuaciones rápidas.

La cuantificación de los niveles de gonadotropinas en el suero sirve para identificar el sitio del daño en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

Si se encuentran las concentraciones elevadas (hipogonadismo hipergonadotrópico) está presente el daño gonadal. Si por otra parte, los niveles están disminuidos (hipogonadismo hipogonadotrópico) la estimulación gonadal es deficiente.

Se informa que en varones DM1 y con niveles bajos en zinc, no hay modificaciones en la concentración de FSH (Arreola y cols. 1986).

Valores de hormona estimulante del folículo para varones sanos, adultos, obtenidos de la literatura: intervalo de 1.8 a 9.0 mUI / mL.

Prolactina.

La prolactina humana es una hormona polipeptídica de la glándula pituitaria anterior con una masa molecular de aproximadamente 22.8 kDa, tiene origen también en el cerebro, en tejidos como la placenta y en los de respuesta inmune, produce más de 100 efectos fisiológicos, como en el embarazo, en la lactación, tiene la capacidad de detener la función gonadal. Su medición es importante en los desórdenes del eje hipotálamo- hipófisis.

Junto con la oxitocina regula la conducta maternal. Se informa que la concentración de prolactina se encuentra disminuida en mujeres con depresión postparto.

En pacientes con tratamiento sustitutivo con cualquiera de las formas farmacológicas de testosterona, se señala que el incremento de prolactina puede ser causa tanto de un descenso de testosterona total como de testosterona libre (Porias y col. 2007).

Por otra parte, los estrógenos estimulan la producción de prolactina, se piensa que por ello es posible que esta hormona sea un estimulante del crecimiento prostático y citan por ello a varones de la tercera edad, en quienes la relación de andrógenos ha disminuido hasta en un 50 % por lo que los estrógenos se incrementan haciendo notoria su acción sobre la hormona mencionada (Kreewer y col. 2002).

Por estudios experimentales con la administración de prolactina en ratas, se le ha adjudicado un efecto ansiolítico.

Informes de la literatura sugieren como concentración normal de 20 ng/mL para prolactina circulante. Los valores de prolactina para varones sanos, adultos, son: intervalo de 3.1 a 16.5 ng / mL

Prolactina en relación con diabetes.

En sujetos sin manifestaciones clínicas y con antecedentes de diabetes en primero y segundo grados, se encontró una disminución de la sensibilidad a la insulina sin cambios en las concentraciones de prolactina.

Globulina unidora de hormona sexual.

También denominada proteína unidora de esteroides sexuales, es una glicoproteína del suero la cual une esteroides sexuales con gran especificidad.

La secuenciación directa de aminoácidos de la SHBG humana reveló que posee 373 residuos con una masa molecular de aproximadamente 40.5 kDa; tiene 4 residuos de cisteína esenciales que se unen por dos puentes disulfuro para formar su estructura de doble rizo. La molécula de SHBG tiene sitios de glicosilación con anclaje tanto a nitrógeno como a oxígeno. Por esta glicosilación variable, la dimerización de variantes glicosiladas y la proteólisis, hacen que la SHBG exista en el plasma como una mezcla heterogénea de glicoproteínas, la fracción principal es un dímero de subunidades de 52 kDa. Ninguna de estas modificaciones post translacionales han mostrado que afecten la unión de ella a esteroides sexuales *in vivo*.

La afinidad de SHBG es específica para estructuras esteroidales de C 18 o C 19 y también depende de la orientación relativa de anillo A y B, 17 β - OH.

Su concentración es sensible a los cambios de la relación de estrógenos circulantes y andrógenos circulantes. Aproximadamente a partir de los 50 años y en adelante, ocurre un incremento en las proteínas transportadoras de hormonas sexuales que como consecuencia reflejará una disminución a proximada de 0.25 a 4 % anual de los valores de testosterona total, lo que a su vez ocasiona una disminución de la testosterona libre (Neaves y col. 1984).

Se considera como la principal proteína transportadora para testosterona, se conoce como globulina unidora de estradiol y testosterona o “globulina unidora de hormonas sexuales” porque también puede unir a la dihidrotestosterona.

La obesidad está asociada con una disminución del nivel de SHBG.

En cambio, en la diabetes tipo 2, en donde existe tendencia a disminuir los niveles de andrógenos, ésta coincide con aumento de la concentración sérica de la SHBG (Ando y cols. 1984).

Valores de globulina unidora de hormona sexual para varones sanos, adultos obtenidos de la literatura: 9.0 a 110.0 nmol / L

SHBG en relación con diabetes.

En sujetos sin manifestaciones clínicas y con antecedentes de diabetes en primero y segundo grados, se encontró una disminución de la sensibilidad a la insulina sin cambios en las concentraciones de la globulina unidora de hormona sexual (Eriksson y cols. 1999).

Leptina.

La ingesta de alimentos y el peso están regulados, en animales y seres humanos por una serie de señales periféricas que se originan del tracto gastrointestinal (colecistoquinina, grelina), del páncreas (insulina) y del tejido adiposo (leptina) Estas señales convergen en el hipotálamo y proveen del estímulo necesario para la síntesis y secreción de una serie de moléculas pequeñas peptidérgicas (de 3 a 100 aminoácidos), que pueden regular la conducta alimentaria, los neuropéptidos. Estos se clasifican en anorexigénicos (disminuyen la ingesta de alimento) y orexigénicos (aumentan la ingesta de alimento). La leptina es una hormona anorexigénica (Jaimes y cols. 2005).

Del griego leptos que significa “delgado” (Caro y cols. 1996). Sustancia que juega un papel importante en los mecanismos de retroalimentación que informan al cerebro del balance energético y del estado de los depósitos de energía; con el zinc influye en la regulación del apetito y el metabolismo energético (Mantzoros y cols. 1998).

Sabemos que las hormonas son sustancias que se hacen en glándulas sin conductos y que actúan en otra parte del cuerpo. En obesidad, las glándulas sin conductos están en el tejido graso y la hormona que se produce en los adipocitos es la leptina, luego entonces el tejido adiposo es un órgano endocrino que además de la leptina produce resistina, teledipina, liponectina, adiponectina (Krakoff y cols. 2003).

La leptina es una hormona descubierta recientemente, tiene un peso molecular de 16 kDa, fue primeramente identificada como el producto del gen ob en el ratón. El ratón ob/ob presenta obesidad genética recesiva, con más del 50 % de grasa corporal y no produce leptina debido a una mutación en el gen ob. La administración de leptina al ratón ob/ob hace que disminuyan su peso corporal y su ingesta de alimento (Kaibara y cols. 1998; Jaimes y cols. 2005).

Su molécula corresponde a una proteína hidrofílica, con 167 aminoácidos. Ejerce su acción a través de receptores específicos hipotalámicos que favorecen la liberación del neuropéptido Y, que regula el apetito y el gasto energético, activa el sistema nervioso simpático y aumenta la producción de esteroides (Qiong y cols. 1997; Auwerx y col. 1998; Jaimes y cols. 2005).

La naturaleza de la leptina circulante no ha sido explorada ampliamente, pero se sugiere que está unida a una proteína transportadora.

Los factores fisiológicos que influyen en la secreción de leptina incluyen la adiposidad del cuerpo (Considine y cols. 1996), el género y edad de los individuos (Ostlund y cols. 1996), pubertad (Matzoros y cols. 1997), en la condición de ayuno (Boden y cols. 1996) e ingesta calórica (Kolaczynski y cols. 1996).

Estudios realizados con la administración de insulina y cortisol a largo plazo tanto *in vivo* como *in vitro*, indican que ambas hormonas pueden ser alguno de los principales reguladores de la producción de leptina por el tejido adiposo. Aunque sabemos que estas hormonas no trabajan a corto plazo, los niveles de la hormona en suero siguen un ritmo circadiano que parece estar regulado predominantemente por aumentos posprandiales de insulina y por el ritmo circadiano normal del cortisol.

Por otra parte, existen estudios en el hombre que sugieren en particular la importancia de la testosterona en la modulación de la leptina, algunos autores establecen que el zinc podría también regular a esta misma hormona. Los niveles de leptina en plasma fueron tres veces mayores en un grupo de hombres hipogonadales comparados con eugonadales, pero los niveles regresaron a lo normal detectado en varones, después de dos meses de tratamiento con testosterona (Jockenhovel y cols. 1997).

Como se mencionó anteriormente, la leptina actúa en el hipotálamo para producir otra sustancia llamada neuropéptido "Y", la que provoca hambre, deseos para comer de más, activa el sistema nervioso simpático (estrés) y aumenta la producción de esteroides (Aubert y cols. 1998).

Los niveles circulantes han sido estudiados en desórdenes metabólicos y en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, los han comparado con los

obtenidos en sujetos saludables, utilizan un índice de leptina, que calculan así: dividen la concentración de leptina en plasma (ng/ mL) entre el IMC (kg/ m²) de los individuos (Dagogo-Jack, 1999).

Se ha visto que los niveles de leptina pueden cambiar bajo ciertas condiciones endocrinas. Por lo general los defectos en la acción de esta hormona se relacionan con el desarrollo de hipotermia, infertilidad, obesidad, hiperfagia, hiperglucemia, hiperinsulinemia y empeora la resistencia a la insulina (Considine y cols. 1996; Dagogo-Jack y cols. 1996; Flier, 1998).

En condiciones de desnutrición como la anorexia nervosa, se observan concentraciones circulantes bajas de la hormona mencionada (Misra y cols. 2005), las cuales se elevan, sin llegar a las concentraciones de sujetos controles, después de tratamiento de rehabilitación (Haas y cols. 2005). Otra patología con estas características de concentración de leptina es en la lipodistrofia, la cual se caracteriza por la pérdida selectiva de grasa visceral y subcutánea, así como por hipertrigliceridemia y anomalías en el metabolismo de la glucosa (Petersen y cols. 2002; Oral y cols, 2002).

Informes de la literatura establecen también que cuando los niveles de leptina están expresados por adiposidad del cuerpo, las mujeres tienen los niveles más elevados que los varones. Esto puede estar relacionado con la distribución del tejido adiposo donde la grasa vs grasa subcutánea, la cual difiere por género, puede tener diferentes velocidades de producción de leptina. (Considine y cols.1996; Dagogo-Jack y cols. 1996).

En los humanos, existe correlación entre los niveles de leptina elevados con el aumento de grasa corporal, y esto es tanto en hombres como en mujeres (Geldszus y cols. 1996; Ravussin y col. 1999).

Así también se encontró relación entre los niveles de leptina y varias medidas de la adiposidad (como por ejemplos con el índice de masa corporal o con el % de grasa corporal) que coinciden con los niveles elevados de esta hormona en pacientes obesos. La falla que se produce por estos niveles elevados de leptina en el estado obeso de los individuos puede estar relacionada con una “resistencia a la leptina” o bien a una incapacidad de la hormona para entrar al fluido espinal cerebral y alcanzar los sitios en el hipotálamo que regulan el apetito. En este modo de regulación se ha sugerido la presencia de un receptor para leptina o un acarreador proteínico. La resistencia a la leptina, es un sensor de la composición corporal, la adiposidad y el estado nutricional del individuo (Houseknecht y cols. 1998).

Se ha sugerido que el zinc podría regular la leptina (Mantzoros y cols. 1998; Van Gaal y cols. 1999), que en pacientes con DM2 hay relación entre las concentraciones de insulina y de leptina, pero no existe esa relación entre esta última y la resistencia a la insulina de los individuos (Mohamed-Ali y cols. 1997).

En niños y adolescentes de recién diagnóstico de diabetes tipo1, la insulina aumenta las concentraciones séricas de leptina (Fluck y cols. 1999).

Tratamiento con leptina.

El uso de la leptina como tratamiento en individuos obesos todavía está a nivel de investigación, puesto que se necesita entender más sobre la regulación de esta hormona y cómo sortear la resistencia a la leptina.

Valores de leptina para varones sanos, adultos, obtenidos de la literatura: intervalo de 2.0 a 7.4 ng/ mL

Leptina en relación con diabetes.

Existen informes de la literatura en ratas diabética, sobre que el hipogonadismo se asocia a cifras disminuidas de la hormona leptina.

En sujetos sin manifestaciones clínicas y con antecedentes de diabetes en primero y segundo grados, se encontró que la disminución de la sensibilidad a la insulina coincidía con los niveles de leptina elevados (Petersen y cols. 2002).

En la acción de la leptina, se relacionan defectos con el desarrollo de: hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

Androstenediona.

La δ 4-androstenediona es un esteroide que sirve como precursor principal de testosterona y de estrona. Su interés clínico deriva del hecho que a menudo está elevado en caso de crecimiento de cabello anormal (hirsutismo) y virilización. A diferencia de los andrógenos adrenales dehidroepiandrosterona y su sulfato, la androstenediona circulante se origina en adrenales y ovarios.

En los seres humanos sus niveles en el plasma aumentan constantemente desde el séptimo año de vida y gradualmente declinan después de la tercera década.

La androstenediona exhibe una variación diurna, siendo mayor por las mañanas y también tiene variación cíclica durante un ciclo menstrual, es mayor cerca de la mitad del ciclo. Durante el embarazo existe aumento en su nivel plasmático.

La actividad física como la natación puede tener impacto significativo en los niveles circulantes de la androstenediona porque puede aumentar sus basales

aproximadamente en 0.9 ng/ mL y disminuir 0.7 ng/ mL, noventa minutos después del ejercicio.

Valores de androstenediona para varones, sanos (de 19-61 años de edad) obtenidos de la literatura: intervalo de 0.8 a 2.8 ng/ mL

Insulina.

Es una hormona proteínica, polipéptido elaborado y secretado por las células β del páncreas. Es esencial para el crecimiento somático y desarrollo motriz; desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo de grasas y proteínas, así como en el almacenaje y producción de carbohidratos.

La secreción fisiológica normal de la insulina tiene dos componentes principales: 1) la secreción basal durante los períodos posabsortivos, y 2) la secreción pulsátil, estimulada por la ingestión de alimentos dados los aumentos en las cantidades de glucosa en la circulación sanguínea. Esta secreción tiene como función principal, la utilización y almacenamiento de los nutrientes producidos por los alimentos: el glucógeno en el hígado y músculo; triglicéridos en el tejido graso; síntesis de proteínas y producción de energía.

Esto permite niveles de insulina más altos y que la asimilación tisular de glucosa sea más rápida, seguida de una disminución de los niveles tanto de insulina como de glucosa.

Se sabe que la homeostasis de los nutrientes es regulada por el tejido de los islotes pancreáticos. La función de las células β de los islotes se controla por un sensor de la glucosa que actúa en concentraciones de glucosa fisiológicas y en sinergia con las señales que integran mensajes procedentes de neuronas hipotalámicas y células endocrinas del intestino y del páncreas. Existen datos que indican que las células extrapancreáticas que producen y secretan estas

señales (neuro) endocrinas presentan, también, un sensor de la glucosa y una capacidad de interpretar mensajes (neuro) hormonales. Las semejanzas existentes en estas vías celulares y moleculares constituyen una base para la red de funciones coordinadas entre los grupos celulares distantes, que es necesaria para un control adecuado de la homeostasis de los nutrientes.

Estos efectos glucorreguladores se ejercen en tres tejidos: hepático, muscular y adiposo.

En el hígado, la insulina no es necesaria para la entrada de glucosa a la célula pero sí es requerida para la activación de la enzima glucocinasa, por eso la producción hepática de glucosa disminuye mediante la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis al reprimir la formación de las enzimas del proceso (piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato, carboxiquinasa, fructosa 1,6-bifosfatasa y glucosa 6- fosfatasa) o porque fomenta el almacenamiento de glucógeno (Cárabez, 2001).

También en el hígado, la insulina aumenta la cantidad de triglicéridos almacenados, dando lugar a un hígado muy graso debido a que el exceso de ácidos grasos produce una difusión más rápida hacia el interior de las células hepáticas. Al mismo tiempo el glicerol liberado de las células adiposas se transporta a este órgano. Las células hepáticas tienen enzimas adecuadas para convertir el glicerol en alfa-glicerofosfato y ello causa la unión rápida de los ácidos grasos para formar triglicéridos. El exceso de ácidos grasos en el hígado promueve así mismo la conversión de algunos de ellos en fosfolípidos y colesterol los que pasan después a la sangre y conduce al desarrollo rápido de aterosclerosis (Guyton, 1984).

La lipoproteinlipasa (hormonosensible), es la enzima presente en el endotelio de capilares, músculo y tejido adiposo, su función es, hidrolizar los triglicéridos de los quilomicrones, depende de la insulina (Islas y col. 1999). Por lo tanto, la acción de la insulina inhibe, además, diversas vías clave relacionadas con el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas (Salhanick y cols. 1991; Li y cols. 1995).

En el tejido muscular favorece la entrada de glucosa al músculo, en sus tres tipos (estriado, liso y cardiaco), a los leucocitos, a la glándula mamaria y a la hipófisis. La insulina estimula la captación, almacenamiento y empleo de la glucosa.

La hormona actúa metabólicamente sobre el tejido adiposo porque estimula la lipogénesis, al aumentar la captación de glucosa por la célula grasa o adipocito, el número de vías bioquímicas que se ven influidas por la acción de la insulina es muy amplio (Grundy,1999); se sabe que también estimula la síntesis y secreción de lipoproteinlipasa, ésta se sintetiza a partir de grasa y músculo; la insulina es necesaria para la depuración de triglicéridos del plasma hacia el adipocito y regula la lipólisis.

El papel de la insulina es disminuir la concentración sanguínea de glucosa, el glucagón tiene efecto contrario, aumentar la concentración de glucosa sanguínea estimulando la glucogenólisis en el hígado y la lipólisis en el tejido adiposo.

El sensor de glucosa parece ser un componente fundamental en los mecanismos de control. Su caracterización molecular ha progresado más en las células β pancreáticas, con un importante papel en la glucocinasa y los flujos oxidativos mitocondriales en la regulación de los canales de potasio

sensibles al adenosintrifosfato. Se ha observado que otras células sensibles a la glucosa en el páncreas endocrino, el hipotálamo y el intestino comparten algunas características moleculares.

Las señales de glucosa para la liberación de insulina, actúan en sinergia con mensajeros que se originan de la unión del glucagón o de las hormonas incretinas, como el péptido parecido al glucagón-1, y del péptido insulínico dependiente de glucosa. Las células β del páncreas expresan transportadores de glucosa conocidos como GLUT2, que permiten la rápida captación de glucosa, independientemente de la concentración de glucosa extracelular.

En los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2, existe una anormalidad en la secreción tanto de insulina como de glucagón, así como en la captación de glucosa por el hígado y tejido periférico, que contribuyen a que las hiperglucemias posprandiales persistan y sean a la vez prolongadas.

En particular, en la DM2, el pico máximo de respuesta de los niveles de insulina se encuentra retrasado y ellos son insuficientes para controlar los “picos posprandiales”.

Se han detectado una serie de alteraciones en la secreción de insulina en sujetos con diabetes: éstas incluyen una reducida o ausente respuesta aguda de la insulina al estímulo de la glucosa intravenosa (las células de las personas que la padecen no son capaces de utilizar la insulina de manera adecuada y a esto se le llama “resistencia a la insulina”, por lo que la glucosa no entra en ellas y por ello se incrementan los niveles de glucosa en la sangre), un retraso en la respuesta secretoria a la ingestión de alimentos, alteración en la oscilación pulsátil de insulina e incremento en las concentraciones de proinsulina.

El hiperinsulinismo incrementa los niveles de estrógenos, y esto a su vez disminuye los niveles de la globulina unidora de hormona sexual, también incrementa la expresión de receptores androgénicos (Hammarsten y col. 2001). Por otra parte, la insulina puede ser oxidada por los radicales libres, produciendo alteraciones químicas y cambios en su estructura, dando por resultado la pérdida de su función biológica. Esto fue demostrado por medio de la utilización del tejido adiposo humano como tejido blanco de la actividad hormonal de la insulina. Los cambios pueden contribuir a daños degenerativos como el síndrome metabólico, denominado actualmente como “riesgo cardiometabólico” (Olivares-Corichi y cols. 2006).

La DM como enfermedad está determinada por los genes que codifican la insulina, los componentes mitocondriales, el receptor de la insulina, la glucocinasa y la sintasa de glucógeno. Se caracteriza por la resistencia a la insulina, en conjunto con la hiperinsulinemia compensadora.

Valores de insulina para varones sanos, adultos, obtenidos de la literatura: intervalo de 5.0 a 21.0 μ UI / mL

Terapia con insulina.

Ha sido utilizada para la corrección de la hipertrigliceridemia, debido a que modifica la actividad de la lipoproteinlipasa en músculo y tejido graso. La experiencia en pacientes no diabéticos ha sido limitada (Jabbar y cols. 1999; Mkhail y cols. 2005). En cambio la corrección de hipertrigliceridemia en sujetos con diabetes ha sido mayor (Tamez-Pérez y cols. 2006).

Insulina en relación con diabetes. En personas con esta enfermedad, la insulina tiende a circular en niveles altos inapropiados, así también en pacientes con

tumores pancreáticos secretores de insulina y tales tumores pueden producir hipoglucemia.

En la subclasificación de diabetes de la National Diabetes Data Group no figuran los niveles de insulina.

Testosterona libre.

Una vez alcanzada la madurez, previo paso por la etapa puberal, la testosterona mantiene en el varón funciones específicas que sostienen sus efectos y logros biológicos. Alcanzada cierta edad, se inicia la etapa de deterioro propia del envejecimiento y se hace evidente la disminución progresiva de su expresión (Porias y col. 2007). Se sabe que en el envejecimiento se incrementa el tejido adiposo y aumenta la aromatización de los andrógenos secundarios, por ello en el hombre durante esta etapa los niveles de estrógenos incrementan proporcionalmente (Neubauer y col. 1989).

La testosterona circula casi enteramente unida a proteínas transportadoras como la albúmina y la globulina unidora de cortisol. En forma normal menos del 1 % está libre. Tiene una acción de lipólisis en los adipocitos al incrementar la expresión de los receptores β adrenérgicos (adenilciclasa, proteinquinasa y lipasa hormonosensible) (Porias y col. 2007). La principal proteína transportadora de esta hormona es la globulina unidora de hormona sexual (SHBG) por lo que su medición se hace muy importante en la determinación del nivel de testosterona libre en circulación.

En el proceso de envejecimiento masculino las concentraciones de testosterona declinan con la edad, debido a una disminución fisiológica del número de células de Leydig, que a su vez es secundaria a una menor perfusión testicular y menor secreción pulsátil de hormona luteinizante (Schatzi

y col. 2001). También la disminución de testosterona la asocian a niveles séricos elevados de leptina (Morley y col. 1993).

Tratamiento sustitutivo con testosterona.

El tratamiento sustitutivo con testosterona en sujetos sin diabetes pero con hipogonadismo mejora su concentración en sangre y a la vez disminuye los niveles de leptina (Sih y cols. 1997; Jockenhovel y cols. 1997; Porias y col. 2007).

Hasta el momento no existen suficientes estudios pero ya se conocen los mecanismos de acción de la testosterona sobre los receptores en los osteoblastos por lo que se piensa que con su administración sea posible prevenir el deterioro a nivel óseo y como consecuencia la osteoporosis (Porias y col. 2007).

También se menciona que otro de los campos a explorar es el paciente diabético adulto con obesidad, en el cual la terapia con testosterona puede ser favorable pues en algunos estudios observacionales se reduce la resistencia a la insulina y mejoran el control de la glucosa junto con la reducción de masa intravisceral (Kapoor y cols. 2005).

Valores de testosterona libre para varones adultos de 40 a 59 años de edad, sin manifestación clínica de disfunción gonadal, obtenidos de la literatura: intervalo de 7.2 a 23.0 pg/ mL.

Testosterona en relación con diabetes.

En sujetos sin manifestaciones clínicas y con antecedentes de diabetes en primero y segundo grados, se encontró una disminución de la sensibilidad a la insulina junto con niveles de testosterona disminuidos (Kapoor y cols. 2005).

Testosterona Total.

Se sabe que en el macho, la testosterona se sintetiza principalmente en las células intersticiales de Leydig y en los testículos; que es regulada por la hormona estimulante de las células intersticiales o por la hormona luteinizante de la hipófisis anterior (en la hembra equivalente a la hormona estimulante de las células intersticiales). Las mediciones de testosterona han sido muy útiles en la evaluación de estados hipogonadales, es responsable tanto del desarrollo de las características sexuales secundarias (aumento del crecimiento del cabello ya sea facial, púbico o axilar) como del de los accesorios a órganos sexuales (incrementos en el tamaño de próstata o de vesículas seminales).

Por estudios realizados en el hombre a la testosterona se le ha adjudicado un papel importante en la modulación de otras hormonas, como la leptina (Luukkaa, 1998).

En machos, las causas más comunes de niveles de testosterona disminuidos incluyen: hipogonadismo, orquidectomía, terapia con estrógenos, en el síndrome de Klinefelter, hipopituitarismo, feminización testicular y en cirrosis hepática.

En las hembras los niveles de testosterona son mucho más bajos que los encontrados en machos normales. En ellas esta hormona se obtiene de tres fuentes: de las glándulas adrenales, de los ovarios y en mujeres normales la producción de testosterona diariamente se eleva de un 50 a 60 % por el metabolismo periférico de prehormonas, principalmente androstenediona. La virilización en mujeres se asocia con la administración de andrógenos y por la sobreproducción endógena de testosterona. Parece haber correlación entre los niveles de testosterona en suero y el grado de virilización en mujeres, no

obstante aproximadamente en un 25 % de mujeres con grados diversos de virilismo tienen niveles séricos de testosterona que caen dentro del intervalo normal de hembras.

Los métodos de medición de testosterona total pueden verse modificados por la elevación de la globulina transportadora de hormonas sexuales; los de la testosterona libre pueden verse afectadas por las diversas técnicas de los ensayos químicos aún no muy certeros; y la medición de testosterona biodisponible aún no está al alcance de la mayoría de los laboratorios (aunque puede ser calculada) (Nieschlag, 2005).

Valores de testosterona total para varones sanos, adultos obtenidos de la literatura: intervalo de 270 a 1070 ng/ dL (y de 14.8 ± 5.2 a 16.5 ± 8 nmol/ L).

Dihidrotestosterona.

La 5- α -dihidrotestosterona (17- β -hidroxi-5-alfa-androstán-3-ona), es el andrógeno natural más potente; se produce por la acción de 5- α -reductasa-II colesteno (presente en el tejido prostático) sobre testosterona (Miller, 1988).

Es predominante durante la etapa de desarrollo de varones prepuberales (Villalpando y cols. 1983).

Este andrógeno se considera el más potente de todos debido a que amplifica 10 veces más el efecto de la testosterona y sus acciones se centran principalmente sobre el tejido prostático (Lamm y col. 2007).

Pequeñas proporciones de dihidrotestosterona escapan a la circulación periférica donde se unen a la globulina unidora de hormona sexual (Wilson, 1992).

La unión de la dihidrotestosterona con el receptor androgénico genera una respuesta estimuladora sobre la síntesis de factores de crecimiento con

potencial proliferativo y mitogénico, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), el factor de crecimiento fibroblástico (FCF-10), y el factor de crecimiento queratinocítico (FCQ) (Boyer y cols. 2000).

Valores de dihidrotestosterona para varones sanos, adultos obtenidos de la literatura: intervalo de 138 a 310 pmol/ L.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde el momento del diagnóstico de la DM2, el paciente inicia un proceso de comprensión y entendimiento de lo que significa vivir con una enfermedad crónica degenerativa (Eisenberg, 1977). Cuando la persona se conoce diabética, parte de su vida quedará vinculada a una relación constante con el campo de la medicina y los prestadores de servicios de salud.

En el imaginario social a enfermedades como la diabetes se les asocia con infartos, afectaciones graves de los riñones, embolias o derrames cerebrales, diálisis peritoneal y muerte. Se sabe que el desarrollo de este padecimiento no avanza hacia la curación (Bakhtin ,1981).

Los pacientes con DM2 tienen una marcada reducción de su expectativa de vida en un intervalo de entre 5 y 10 años (Panzram, 1987) así como de desarrollar complicaciones microvasculares (neuropatía) y complicaciones macrovasculares (infarto de miocardio), se imponen grandes cargas en términos de reducción de la calidad de vida y aumento del empleo de los servicios de salud (King y cols. 1998).

Los individuos afectados por la diabetes enfrentan un alto riesgo de sufrir ceguera, amputaciones, y otros problemas que, en conjunto, tan sólo en los Estados Unidos representaron gastos anuales directos e indirectos por atención a la salud que excedieron los 130 mil millones de dólares en el año 2002 (Hogan y cols. 2003).

Durante las dos décadas pasadas la incidencia de DM en el mundo ha ido en aumento rápidamente, y ésta se acompaña de una amplia prevalencia de desórdenes metabólicos asociados, entre los que encontramos concentraciones bajas de sustancias y elementos como el cromo o el zinc, con

hipertensión arterial, con un perfil de lípidos aterogénico o bien con el síndrome metabólico. Es causa importante de morbilidad por complicaciones multisistémicas, como insuficiencia renal, retinopatía diabética y mortalidad cardiovascular muy elevada (Wu Cheng-Jung y cols. 2004, González y col. 2005). En el año 2000 la prevalencia mundial fue de 2.8 % (Colagiuri y cols. 2005) y se predice que será de 4.4 % en el año 2030 (Wild y cols. 2004).

Por los resultados de la Encuesta Nacional de Salud en México se identifica a la diabetes como un problema de alta prioridad (ENEC, 2001) La prevalencia general para la población de 20 a 69 años es de 6.7% considerando solamente a la DM2, ya que representa el 90 % de los casos; es decir, 3,820 millones de mexicanos que se conocen con diabetes; pero esta prevalencia aumenta sensiblemente en la población de bajos recursos de la ciudad de México entre los 35 y 64 años de edad (González y col. 1994). A esta cifra habría que agregar los que aún no han sido diagnosticados (Velásquez y cols. 2003).

El Comité de Educación de Diabetes, Fundación Instituto Mexicano del Seguro Social, A.C. (CEDF.IMSS, 2007) informa que anualmente la mortalidad por diabetes ha crecido a un ritmo sostenido de 3 % entre los años 2001 y 2005. Aunado a ello, esta enfermedad es la segunda causa de pérdida de años de vida saludable y se estima que consume entre 4.5 y 6.5 % del presupuesto total nacional para la atención de la salud.

También información procedente del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, censo del 2002; en la “lista de las veinte principales causas de mortalidad general” en hombres, se tiene que “las enfermedades isquémicas del corazón” ocuparon el primer lugar y la “Diabetes mellitus” el cuarto; en tanto que “la mortalidad en hombres de 45 a 64 años”, la

enfermedad isquémica del corazón se encontró en tercer lugar pero, la DM ya se localizó en el segundo (INEGI, 2004).

Por otra parte, en el estado de Michoacán y por el Sistema de Información Médica Operativa del Hospital General Regional de Morelia del Instituto Mexicano del Seguro Social para la UMF No. 80, se registró en la “lista de las veinte primeras causas de mortalidad” que la diabetes ocupa el primer lugar por el número de casos de defunción 99/351 y que la enfermedad isquémica del corazón permaneció en el quinto con 18/351 defunciones (SIMO, 2000).

El control metabólico del individuo con diabetes se plantea como una tarea simultánea del proveedor de la salud y el paciente, que podría redundar tanto en la familia como en todos los que se relacionan con él (Gaytán-Hernández y cols. 2006).

No se ha estudiado si la efectividad de tratamientos médicos específicos para contrarrestar el descontrol metabólico de pacientes con DM vaya a la par del mejoramiento de niveles séricos de elementos traza y no queda claro el papel del zinc en el manejo clínico de la diabetes, su complicación o su prevención (Chausmer, 1998), o si se observa que los pacientes incrementen su sensación de bienestar al reincorporarse a laborar en sus trabajos (ENEC, 1995), aunque en la literatura se mencionen trabajos clínicos y experimentales para corregir la deficiencia nutricional y de acciones antioxidantes bajo formulaciones de zinc como acetato, heparán, o por la administración del elemento. Los individuos con DM2, presentan cambios tipificados como una cantidad mayor de productos finales de la glucosilación avanzada y por los radicales libres generados en este proceso, tienen riesgo mayor de aterosclerosis acelerada, o de padecer microangiopatía vascular y trombótica; la retinopatía diabética es

una de las causas de ceguera previsible en la población económicamente activa, el riesgo de ceguera en los individuos con diabetes es 25 veces superior al del resto de la población.

La pregunta a contestar en esta investigación fue:

¿Cuáles son los efectos de un suplemento oral de sulfato de zinc en determinados parámetros bioquímicos de pacientes con DM2?

5. JUSTIFICACIÓN:

Debido a la alta y creciente prevalencia de la DM2, y en vista de que la causa subyacente es heterogénea e insuficientemente comprendida, es necesario examinar las distintas estrategias de prevención en una variedad de poblaciones de alto riesgo y de tratamiento con otros fármacos (Shimabukuro y cols. 2006) o con la administración de suplementos con sales de elementos traza (Gómez-García y col. 2004), y también con estudios experimentales de plantas en animales (Román-Ramos y cols. 1991), a fin de evaluar si se reducen o no las complicaciones propias del padecimiento.

El planteamiento del desarrollo de este trabajo se apega plenamente a las recomendaciones de las buenas prácticas de manufactura, clínicas y de laboratorio, que dan sustento a la medicina basada en evidencias. Así como del manejo de los instrumentos de evaluación y procesamiento de la información generada.

A diferencia de las enfermedades infectocontagiosas en donde se busca la acción terapéutica a corto plazo, en los padecimientos crónico degenerativos como la diabetes, su desarrollo, está encaminado al control metabólico adecuado, pretendiendo prevenir las complicaciones y por otra parte, a reducir los gastos derivados por la ausencia de los pacientes en el trabajo y su hospitalización. Así también, el control metabólico depende necesariamente de una serie de cambios que el individuo debe realizar en su conducta frente al padecimiento, además de seguir las indicaciones terapéuticas y farmacológicas de su médico tratante. El tratamiento ideal debería lograr una expectativa de vida igual a la alcanzada en individuos no diabéticos y podría consistir en revertir tanto la resistencia a la insulina como la disfunción de las células β . Se

sabe que es más frecuente el descontrol metabólico (hiperglucemia) (Hiss y cols, 1994), por lo que habrán además irregularidades en la homeostasis de iones como el zinc, que es un elemento clave en la síntesis, almacenamiento y secreción de insulina; deficiencias en la producción de moléculas como los andrógenos, cuya disminución persiste dando retardo de la espermatogénesis en adolescentes con DM1, o en otras como la leptina con referencia a la obesidad, en los lípidos y las lipoproteínas que son determinantes de las complicaciones macrovasculares y neuropáticas.

En México, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado y publicado investigaciones en pacientes adolescentes con DM tipo 1 y a la vez con bajas concentraciones de zinc, que después de la administración por tres meses del $ZnSO_4$, modificaron esa condición en suero (Arreola y cols, 1989; 1990; 1991).

En esta investigación, se pretende tomar acciones desde el momento de identificar a sujetos que teniendo DM2, coincidan con cifras limítrofes de riesgo para otros padecimientos, y que además, por efectos del suministro de la sal de zinc, en pacientes con esta enfermedad crónica se espera que se modifiquen las concentraciones de parámetros bioquímicos y ello redundar en el mejoramiento del metabolismo, con el bienestar de esos sujetos.

Se plantea que la administración oral oportuna del $ZnSO_4$, marcará la diferencia a favor de las personas que padecen diabetes, haciendo que los riesgos para otras enfermedades, disminuyan, y también que las complicaciones mencionadas se retarden en su aparición. Asimismo, se espera que los resultados sirvan como fundamento para el desarrollo posterior de trabajos, que tiendan a disminuir los índices de morbilidad y mortalidad de este problema de salud pública. De utilizar en su análisis el método farmacológico

propuesto de intención a tratar, permitirá al clínico decidir, con evidencias, el mejor procedimiento preventivo o de terapéutica a emplear en pacientes con diabetes que pretenden mejorar su calidad de vida.

6. HIPÓTESIS.

La normalización de la concentración sérica de zinc en pacientes con DM2, del género masculino, con niveles bajos de este oligoelemento, obtenida mediante la administración de $ZnSO_4$ en la dosis de 100 mg/día, por doce semanas, mejorará los perfiles metabólico y hormonal de los mismos.

7. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Obtener información sobre los parámetros bioquímicos en individuos con DM2; así como evaluar la consistencia de los efectos de la intervención con ZnSO₄, controlada con placebo, en esos mismos pacientes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer las concentraciones séricas de zinc, hemoglobina glucosilada, glucosa, de lípidos y lipoproteínas, hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo, prolactina, globulina unidora de hormona sexual, leptina, insulina, androstenediona, testosterona libre, testosterona total y dihidrotestosterona en una muestra de pacientes con DM2, bajo tratamiento con el hipoglucemiante glibenclamida, en relación a un grupo de sujetos sanos.

2. Desarrollar la presentación farmacológica en cápsulas del ZnSO₄ para administrarse como medicamento y del almidón como placebo.

3. Proporcionar por doce semanas, una dosis de 100 mg / día de ZnSO₄ , como tratamiento doble ciego, a pacientes con DM2 quienes además en su evaluación preestudio presenten niveles de zinc menores al promedio de referencia en mexicanos.

4. Determinar los efectos producidos sobre los parámetros bioquímicos mencionados en el objetivo 1, por el tratamiento farmacológico cruzado de ZnSO₄, controlado con placebo, administrado a individuos con DM2, con las características de los objetivos 1 y 3.

8. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio: prospectivo, longitudinal, descriptivo, experimental, clínico.

Fase III. (IMSS, 1978; Méndez-Ramírez y cols. 1993; Velásquez, 1999).

Captación de voluntarios.

Se seleccionaron en forma aleatoria simple, varones con diabetes, de la Unidad de Medicina Familiar No. 80, derechohabientes del IMSS en Morelia, Michoacán, los que recibieron instrucción sobre su participación en este protocolo.

Además se hicieron 24 expedientes con historia clínica completa de varones aparentemente sanos.

Asimismo, en todos los participantes se recabaron las variables antropométricas y clínicas en una cédula diseñada ex profeso (anexo 2).

Grupo de sujetos sanos (GSS):

Firmaron una carta de consentimiento informado y después de procesar las muestras en el laboratorio y de analizar los resultados para la elegibilidad de los individuos, el grupo se formó solamente con diez sujetos. Características: mismas edades que las del grupo con DM2, sin toxicomanías (tabaquismo y/o alcoholismo); sin antecedentes heredofamiliares o personales de diabetes, ni manifestaciones de ningún otro padecimiento.

La selección de la muestra en estudio se hizo bajo los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

Se aceptaron pacientes del género masculino, de 35 a 65 años de edad; con diagnóstico establecido de DM2, de entre 5 y 10 años; ambulatorios, sin

toxicomanías, sin hipertensión arterial, con medicación para control convencional de diabetes glibenclamida y sin prescripción de medicamentos para perder peso; también sin haber tomado vitaminas o suplementos minerales en los tres meses anteriores. Todos firmaron carta de consentimiento informado.

Criterios de no inclusión:

Los pacientes con diabetes tipo 1; con otras enfermedades concomitantes o con complicaciones de diabetes; con antecedentes de cardiopatía isquémica; a quienes evidenciados por la historia clínica completa previamente presentaran hipertrigliceridemia, o hipercolesterolemia o dislipidemias; los que requirieron hospitalización por tratamiento de cardiopatía en los seis meses anteriores, o bien cirugía abdominal reciente e importante y los que no aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

Pacientes con diabetes que presenten efectos adversos por el tratamiento con $ZnSO_4$, también aquellos con enfermedades infecciosas, los que durante el estudio se les diagnosticara alguna complicación secundaria a la diabetes, así también en los que no fuera posible el seguimiento por no acudir a sus citas establecidas o aquellos en los que al momento de procesar las muestras, éstas no estuvieran en la cantidad suficiente para la cuantificación de todos los parámetros y los que decidan retirarse en forma voluntaria del estudio.

Grupo en estudio (GDM2):

La muestra estuvo constituida por un grupo en el que se evaluó la respuesta de 30 individuos con diagnóstico de DM2, con edad de 51.70 ± 7.13 años; el tiempo del diagnóstico fue de 6.43 ± 1.18 años, tratados para control

convencional con monoterapia de glibenclamida (tabletas de 5 mg, envase de 50, clave Sector Salud 1042, tres veces al día, antes de cada alimento), los que reunieron criterios de selección y que firmaron una carta de consentimiento informado (anexo 1) (NOM,1994).

Aspectos éticos.

Los procedimientos del presente estudio se realizaron de acuerdo a los aspectos normativos contemplados en la Declaración de Helsinki, con sus enmiendas correspondientes (World Medical Association, 2000); no transgrede las normas éticas nacionales (Ley General de Salud, 1997) e internacionales en materia de investigación en humanos.

Con fundamento en los antecedentes descritos sobre la seguridad del compuesto, se estableció como dosis de prueba 100 mg/ día de ZnSO₄. El peso de la sal monohidratada fue de 100 mg; la administración elemental del zinc 36 mg/día, y si su absorción fue del 40 %, la cifra de zinc administrada diariamente fue de 14.40 mg. Esta dosis no puso en riesgo la vida del paciente.

El protocolo de este estudio con número de registro 99.296.0030 fue aprobado el 04 de mayo del 2000, y la ampliación del mismo quedó con número de registro 2002.296.0031 de fecha 06 septiembre del 2002, por el Comité Local de Ética e Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de Morelia, Michoacán.

Los resultados que se virtieron en hojas diseñadas ex profeso (anexos 4 y 5), de los pacientes con DM2, se entregaron al médico tratante y de manera personal, a los pertenecientes al grupo GSS.

Variables independientes:

Diseño experimental cruzado: dos tratamientos bajo investigación:

A). Sustancia básica sulfato de zinc ($ZnSO_4$)

Presentación: bolsa de polietileno, conteniendo 30 cápsulas, cada una con 100 mg de sulfato de zinc.

B). Tratamiento placebo. Se utilizó con fines de comparación.

Presentación bolsa de polietileno, conteniendo 30 cápsulas, cada una con 50 mg de almidón.

Variables dependientes:

Concentración sérica de zinc, porcentaje de hemoglobina glucosilada, concentración de glucosa venosa, perfil de lípidos y lipoproteínas, concentraciones de las hormonas LH, FSH, prolactina, SHBG, leptina, insulina, androstenediona, testosterona libre, testosterona total y dihidrotestosterona.

Procedimiento.

Descripción de la etapa farmacéutica.

A).Sustancia básica: No fue un preparado de patente.

$ZnSO_4 \cdot H_2O$ Zinc sulphate monohydrate.

(Lote 8868 KVNP de Mallinckrodt-Baker)

Naturaleza: sal. Estado físico: polvo. Color: blanco.

Forma farmacéutica: cápsulas de gelatina dura, transparentes.

Posología: Ingerir una cápsula que contenga 100 mg del $ZnSO_4$, previa al desayuno, diariamente, durante doce semanas continuas.

B). Placebo: Almidón de maíz. (Lote S-5643, Central de Drogas, SA de CV CEDROSA).

Presentación: polvo. Color: blanco.

Forma farmacéutica: cápsulas de gelatina dura, transparentes.

Posología: Ingerir una cápsula que contenga 50 mg de almidón, previa al desayuno, diariamente, durante doce semanas continuas.

Preparación de la forma farmacéutica.

Con el propósito de suministrar la preparación más económica, en las instalaciones del CIBIMI del IMSS, se decidió hacer la forma farmacéutica y en forma manual realizar el encapsulamiento de las sustancias ($ZnSO_4$ ó almidón), a utilizar como ensayo clínico.

Para este proceso en la ciudad de Morelia, se adquirieron 6,000 cápsulas de gelatina dura, número tres, transparentes, vacías (Farmacia A. Mier).

Y a fin de mantener cegada la intervención, en condiciones de asepsia., la responsable utilizó tapabocas, bata y guantes estériles, en campana de flujo laminar procedió a pesar por separado en balanza analítica (A/D HR-120) cada vez 100 mg del $ZnSO_4$ ó 50 mg del almidón (dado que éste es mas voluminoso y no cabía en las cápsulas del número tres), los que encapsuló manualmente.

Para cada tratamiento el conteo fue de 30 cápsulas llenas, colocadas en una bolsa de polietileno.

Las bolsas individuales se sellaron y protegieron del medio ambiente, hasta su entrega se conservaron en recipiente hermético.

De acuerdo a lo establecido en la bitácora, los dos tratamientos envasados para su prescripción fueron etiquetados con la fecha del encapsulamiento, el nombre de cada paciente, grupo y período, clave del tratamiento, número de bolsa, con fechas establecidas de inicio y terminación de su consumo.

Para la muestra de 30 pacientes se necesitaron 5,400 cápsulas organizadas en 180 bolsas, cada una con 30 cápsulas llenas.

Los tratamientos se entregaron clasificados en 90 bolsas con cápsulas del $ZnSO_4$ y 90 bolsas con las del almidón de maíz.

Control de calidad en la etapa de preparación posológica.

El perfil de precisión “intrabolsa” e interbolsa” del llenado de las cápsulas para ambos tratamientos se calculó por el % del coeficiente de precisión y la precisión en cada lote elaborado.

Intrabolsa.

Se determinó el coeficiente de variación y la precisión en el manejo del llenado manual de las cápsulas, para ello:

a).Primero se pesaron treinta cápsulas vacías, para una misma bolsa y se obtuvo el valor promedio.

b).Después de llenar con los 100 mg del $ZnSO_4$ o los 50 mg del almidón y cerrarlas, se pesó cada una de las treinta cápsulas.

Para obtener el peso de una muestra, a cada cifra obtenida se le restó la media del peso calculado como en el inciso a), es decir, cuando aún estaban vacías.

Interbolsa.

En este caso se comparó también la precisión obtenida en el llenado manual de las cápsulas.

La muestra por lote fue de veinte bolsas y cada bolsa contenía 30 cápsulas llenas.

a).De cada bolsa seleccionada al azar, se pesó solamente una cápsula llena, hasta completar los datos de veinte unidades.

b). A cada una de las cifras obtenidas se les restó la media del peso calculado cuando estaban vacías.

c).Se obtuvieron la media y la desviación estándar.

Descripción del diseño farmacológico.

Tipo de esquema farmacológico. Diseño cruzado en ensayo clínico, con ZnSO₄ y controlado con almidón de maíz, como placebo. Doble ciego.

Clasificación de la muestra. Los voluntarios con DM2, tuvieron una entrevista, recibieron asesoría individualizada y se clasificaron de acuerdo a su ingreso al protocolo como paciente impar o paciente par, después se constituyeron los grupos I y II, respectivamente.

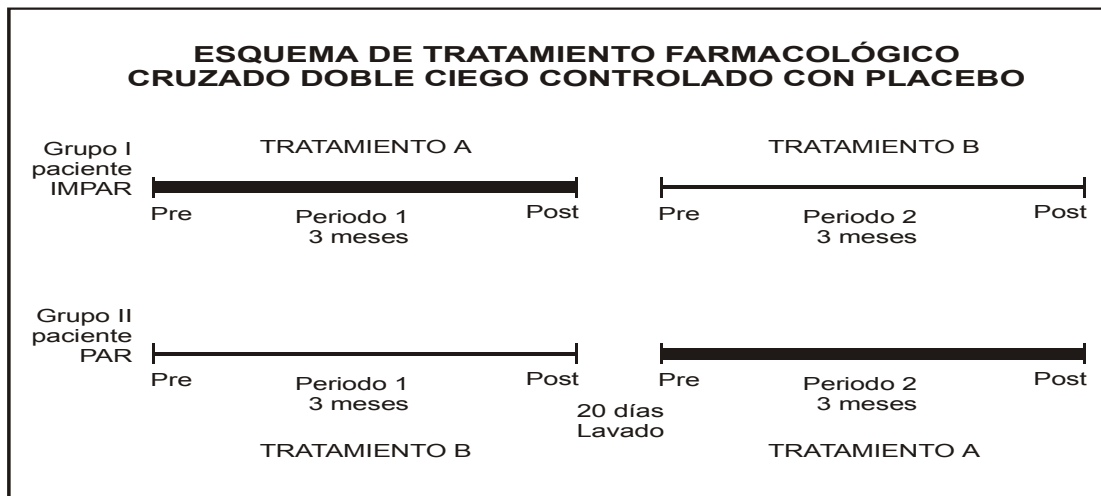
Esquema cruzado simple:

Este se usa ampliamente en ensayos clínicos en los que cada sujeto puede recibir tratamientos diferentes en períodos sucesivos de administración. Es idóneo en enfermedades crónicas.

Los sujetos con DM2 seleccionados para los dos grupos propuestos como impar o par, primero tuvieron uno de dos tratamientos.

Para su administración oral (Bermúdez, 1982; Sanstead, 1995) se les proporcionó la dotación de bolsas con la cantidad necesaria de las cápsulas con el ZnSO₄ o de almidón, con indicaciones verbales y por escrito de la forma de administrar el tratamiento asignado, una diariamente y de las fechas para extracción de muestras sanguíneas (anexo 3). Los sujetos participantes fueron citados cada semana para determinar apego al tratamiento (hasta completar doce); después tuvieron un período de lavado por 20 días y luego procedieron por otras doce semanas al entrecruzamiento de tratamientos en orden inverso a su asignación inicial.

Figura 1. Esquema farmacológico. Doble ciego. Diseño cruzado.



Grupo I. Primero tratamiento A (con ZnSO₄), después tratamiento B (con almidón).

Grupo II. Primero tratamiento B (almidón), después tratamiento A (ZnSO₄).

Los pacientes con DM2 continuaron paralelamente su atención médica institucional.

En el diseño cruzado simple se consideran las pruebas principales de respuesta a tratamientos en estudio; también se evalúa la existencia de factores externos que puedan influir en los resultados del tratamiento (Rosner, 1995; Armitage y col. 1997).

Perfil de seguridad.

En este estudio, antes de iniciar la toma del tratamiento asignado y al finalizar el período de administración, a todos los sujetos se les colectó muestra de sangre venosa en ayuno para biometría hemática y pruebas de función renal (urea y creatinina séricas).

Para determinar la presencia o no de efectos adversos producidos por el $ZnSO_4$, se llevó un registro de eventos que incluyó la evaluación clínica por historial de intervalos, examen físico e interrogatorio sobre persistencia de sabor metálico, náusea, molestias abdominales y/o diarrea. (Jackson y cols.1995)

Adhesión al esquema farmacológico.

Se hizo mediante la vigilancia de la investigadora responsable (estudiante del doctorado) en el conteo de cápsulas por bolsa entregada al paciente, a cinco o diez días antes de terminar el mes con el tratamiento asignado y por la entrevista estructurada del médico tratante sobre el comportamiento personal con la ingestión de las mismas

Se planearon cuatro consultas clínicas durante el estudio; una inicial y otra al final del período con el placebo y dos durante el período activo de tratamiento con $ZnSO_4$ en el mismo orden.

La duración del esquema de tratamiento fue de 200 días y durante los mismos se efectuó la evaluación para detectar efectos adversos en consultas específicas, cada treinta días (Bermúdez y cols., 1982; Taylor, 1996).

Conscientes también de que se debe considerar el efecto inespecífico que se produce por el seguimiento cercano de los pacientes incluidos en protocolos de investigación, que repercute en la respuesta al tratamiento en estudio, para este trabajo, la adhesión o retención al “esquema cruzado de tratamientos” con $ZnSO_4$ y almidón, se favoreció con las entrevistas personales y telefónicas en donde se dieron: tiempo, muestras de interés, transmisión de información sobre resultados particulares y disponibilidad continua de los colaboradores de esta investigación.

Auditoría del ensayo clínico.

Con el fin de establecer el control de calidad de los procedimientos que se emplearon en el desarrollo del ensayo clínico, se implementaron las siguientes estrategias:

Estandarización de las mediciones.

Al emplear el formato ex profeso de una ficha clínica inicial se permitió seleccionar a los sujetos con diabetes que ingresaron al estudio, así también se utilizó otra ficha clínica, para la evolución semanal con el esquema farmacológico y la evolución de la enfermedad a lo largo de las doce semanas de estudio por tratamiento. Ambos instrumentos permitieron la evaluación, captura y codificación de cada una de las variables del estudio, con respuestas únicas y excluyentes.

Para el llenado correcto de las hojas de captación de datos personales, antecedentes médicos, somatometría, tensión arterial, tratamiento de diabetes y estudios de laboratorio, se contó con los manuales de codificación del Instituto Mexicano del Seguro Social (cuya finalidad es unificar y estandarizar los criterios para el registro y codificación de datos en esa Institución) así como de los indicadores elaborados para la atención médica a través del conocimiento indirecto de la organización de los servicios de salud y la calidad de la prestación médica que recibe la población derechohabiente del IMSS. (González-Lara y cols. 2006).

Antes de iniciar el ensayo clínico, se evaluaron ambos instrumentos de medición en 24 voluntarios captados en el Hospital General Regional No. 1 del IMSS en Morelia, Michoacán, con la intención de detectar inconsistencias y efectuar las correcciones pertinentes.

Estandarización del personal que efectuó las mediciones.

Previa instrucción sobre el anteproyecto y antes de iniciar el ensayo clínico, se procedió a la capacitación del personal encargado del trabajo clínico, con entrevistas motivacionales de todas las actividades y procedimientos. Se tuvo la participación de médicos residentes de la Especialidad en Medicina Familiar, de trabajadoras sociales y de enfermeras de la UMF No. 80 del IMSS, en Morelia durante tres años.

Sus labores incluyeron: la promoción del proyecto junto con la responsable del mismo, en sesiones generales, la captación de voluntarios sanos y la de los pacientes con DM2, el llenado de formatos diseñados ex profeso, la orientación para enviarlos al CIBIMI del IMSS y proporcionarles la “hoja de citas” (anexo 3), la captura telefónica y domiciliaria de pacientes remisos, etc.

Así también en la UMF No. 80 del IMSS, para este proyecto, se empleó un diagrama de flujo de las actividades que debería desarrollar el personal médico especializado, de los médicos residentes y de enfermería tratantes. La finalidad del diagrama fue guiar las actividades, con el propósito de que todos los sujetos del estudio fueran sometidos al mismo tipo de procedimientos y evaluaciones. El diagrama inicia con la detección de candidatos al estudio, reclutamiento de sujetos con diabetes, continúa con el envío de los que reunieron los criterios de selección al CIBIMI del IMSS y concluye con el desarrollo de la maniobra experimental.

Reclutamiento.

El personal de enfermería del turno matutino, asignado al ensayo, en forma cotidiana realizó difusión del proyecto entre la población asistente en las salas

de espera para detección de posibles candidatos y su envío al grupo de investigación.

También se promovió el ensayo clínico entre los derechohabientes por medio de volantes alusivos y porque se asistió a las sesiones del “Club de diabéticos” en dos unidades médicas del IMSS.

Control de la adherencia al tratamiento.

A continuación se detallan los procedimientos que se siguieron para asegurar el apego al tratamiento:

- Información verbal inicial sobre la importancia del estudio y de los beneficios que se alcanzan por apego al tratamiento.
- Instrucciones verbales y por escrito sobre la administración del tratamiento.
- Creación de talleres para compartir información y asistencia en apoyo de la transmisión efectiva como respuesta oportuna a problemas.
- Verificación indirecta del cumplimiento del mismo, al asistir a las citas semanales.
- Conteo de las cápsulas por consumir y por bolsa durante el período evaluado.
- Canje mensual de bolsas vacías por otras llenas.
- Retroinformación sobre el estado anímico de los participantes.
- Recuperación. Los individuos que no acudían a su cita programada, al día siguiente por vía telefónica se les motivó para que no suspendieran el tratamiento y acudieran en 24 horas a una nueva cita.

Control de calidad de la codificación de datos y de la elaboración de la base de datos.

De acuerdo a la normatividad vigente en el IMSS.

Control de calidad en las pruebas bioquímicas.

Para reducir la variabilidad en los resultados de las diferentes pruebas bioquímicas, éstas se corrieron por duplicado, en un mismo laboratorio, con el mismo equipo, los mismos reactivos y misma metodología. Además de manera programada se efectuaron pruebas internas diferentes para certificar el control de calidad de cada uno de los exámenes realizados. Las mediciones de los parámetros bioquímicos se hicieron en las dos secciones pertenecientes al laboratorio de Diabetes mellitus clínica y experimental del CIBIMI del IMSS.

En la de “Bioquímica Clínica” se cuantificaron las concentraciones de zinc, hemoglobina glucosilada, glucosa venosa, Tg, CT, c-HDL, c-LDL, en tanto que en la “Sección de Ensayos inmunométricos”, se hicieron las determinadas por IRMA para LH, FSH, PRL, SHBG, leptina y por RIA para insulina, androstenediona, testosterona libre, testosterona total y dihidrotestosterona.

Cuadro III. Sensibilidad del método por EAA para determinar concentración de zinc en varones.

| Prueba de Laboratorio | Sensibilidad | Valores esperados en adultos. |
|-----------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Zinc sérico. | 0.12 $\mu\text{mol/ L}$ | 11.5 – 18.5 $\mu\text{mol/ L}$ |

(Perkin-Elmer, 1975).

Cuadro IV. Características de estuches comerciales para IRMA.

| Prueba de Laboratorio | Tiempo de incubación (horas) | Sensibilidad. | Valores esperados en varones. |
|-------------------------------------|------------------------------|---------------|-------------------------------|
| Hormona luteinizante.* | Una | 0.15 mUI/mL | 0.4 - 5.7 mUI/ mL |
| Horm. estimulante del folículo.* | Dos | 0.06 mUI/ mL | 1.8 - 9.0 mUI/ mL |
| Prolactina.* | Dos | 0.1 ng/ mL | 3.1 - 16.5 ng/ mL |
| Globulina unidora de horm sexual.** | Dos | 3.0 nmol/ L | 9.0 - 110.0 nmol/ L |
| Leptina.** | 24 | 0.1 ng/ mL | 2.0 - 7.4 ng/ mL |

* Coat-A-Count. IRMA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

** Diagnostic Systems Laboratories, Inc. USA.

Cuadro V. Características de estuches comerciales para RIA.

| Prueba de Laboratorio | Tiempo de incubación (horas) | Sensibilidad. | Valores esperados en varones. |
|------------------------|------------------------------|------------------|-------------------------------|
| Androstenediona.* | Dos | 0.04 ng/ mL | 0.8 - 2.8 ng/ mL |
| Insulina.* | Doce | 1.2 μ UI/ mL | 5.0 - 21.0 μ UI/ mL |
| Testosterona Libre.* | Cuatro | 0.15 pg/ mL | 7.2 - 23.0 pg/ mL |
| Testosterona Total.* | Tres | 4.0 ng/ dL | 270 - 1070 ng/ dL |
| Dihidrotestosterona.** | Dos | 16.0 pmol/ L | 138 - 310 pmol/ L |

* Coat-A-Count. RIA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

** Diagnostic Systems Laboratories, Inc. USA.

Cuadro VI. Calibración intraserie en pruebas del Laboratorio de Diabetes mellitus clínica y experimental.

| | | | |
|--------------------|-------|---------------------|--------|
| | C.V.* | | C.V.* |
| Zinc | 3.4 % | Tg | 1.6 % |
| A1c | 2.0 % | CT | 0.84 % |
| Glucosa venosa | 0.4 % | c-HDL | 1.6 % |
| | | c-LDL | 2.3 % |
| Método IRMA | | Método RIA | |
| LH | 2.8 % | Insulina | 1.4 % |
| FSH | 3.7 % | Androstenediona | 1.3 % |
| Prolactina | 1.8 % | Testosterona libre | 2.4 % |
| SHBG | 1.4 % | Testosterona total | 1.5 % |
| Leptina | 3.7 % | Dihidrotestosterona | 1.2 % |

* Coeficiente de variación.

Como se observa en el cuadro, la reproducibilidad de los análisis “intraserie” e “interensayo-interdías” en pruebas de Laboratorio realizados en el CIBIMI del IMSS, tuvo coeficientes de variación menores del 5 % (Gaddis y col. 1990).

Evaluación clínica y de laboratorio.

Se necesitaron cuatro consultorios en el área de consulta externa de la UMF No. 80 del IMSS, y un espacio independiente, después en el Laboratorio del CIBIMI del IMSS se entregó el formato de citas (anexo 3), e hizo la entrevista y/o la toma de muestras, según el caso.

El derechohabiente asistió a sus citas mensuales en la UMF No. 80 y para el seguimiento bajo estudio, en las fechas señaladas, al CIBIMI del IMSS. En éste se llevó a cabo el control del trabajo, el almacenamiento de los expedientes respectivos y la medición de los parámetros bioquímicos.

A todos los participantes se les practicó evaluación preestudio por historia clínica y pruebas de laboratorio.

No se aplicó cuestionario estandarizado a cada uno de los individuos para evaluar la actividad física y frecuencia alimentaria ni se determinó la ingestión de nutrientes. Además en este trabajo no se modificaron los planes de alimentación ni de ejercicio.

Asimismo, no se hizo una encuesta de apoyo social que permitiera saber sobre el estado de ánimo, ajuste general y calidad de vida con relación a la enfermedad del sujeto.

Los pacientes con DM2, tuvieron como tratamiento habitual en el control de la diabetes y asignado por su médico tratante, el hipoglucemiante oral glibenclamida, durante todo el tiempo que duró la presente investigación.

Las mediciones clínicas dirigidas a peso, estatura, cintura, y de tensión arterial las realizó el personal previamente capacitado.

Los factores de riesgo se analizaron y valoraron individualmente antes de iniciar los tratamientos.

Peso corporal.

El peso se cuantificó con una báscula (Nuevo León) calibrada, para lo cual el paciente debió estar en ayuno, con ropa mínima, descalzo, de pie y se registró en kilos y gramos.

Estatura.

Se midió con cinta métrica y una escuadra, con la persona sin zapatos, parada, el cuerpo erguido en máxima extensión y cabeza erecta, de espalda al estadímetro (SECA modelo CE 0123), con los pies y rodillas juntas, tocando con los talones el plano del mismo y los brazos al lado del cuerpo. Se

descendió la escuadra de la báscula hasta tocar el punto más alto del cráneo (vértex); el resultado se registró en centímetros y milímetros, se transformó a metros (Gray, 1989).

Tensión arterial.

Para las mediciones de tensión arterial se utilizó tensiómetro digital, tipo muñequera (Nissei, WS-910), que se colocó en el brazo derecho, diez minutos después de que el individuo permaneció en reposo.

Relación cintura-cadera.

A los participantes se les llevó a un área contigua, donde con una cinta métrica inextensible de dos metros de largo y 0.5 cm de ancho graduada en milímetros, se midió la circunferencia de la cintura a nivel del ombligo y la de la cadera con referencia de los trocánteres mayores, que en general coinciden con la sínfisis pubiana; el paciente debía estar de pie, en espiración, con los glúteos relajados y los pies juntos. (Gray, 1989).

La relación cintura-cadera se consideró “normal” en varones cuando el índice fue menor de 1.00 (Yáñez M, Albala C, 1995).

Índice de Masa Corporal.

Para la obtención del índice de Masa Corporal ó índice de Quetelet, se utilizó la fórmula de Bray, dividiendo el peso en kilogramos entre la estatura expresada en metros elevada al cuadrado (peso/ estatura al cuadrado) (Gray, 1989).

Clasificación en categorías de peso corporal por IMC

La Norma Oficial Mexicana para el manejo integral de la obesidad (NOM, 2000), sugiere una clasificación para personas con exceso de peso que se basa en el IMC e indica seleccionar la frecuencia de sobrepeso y obesidad en

grupos específicos. En este trabajo el indicador de desnutrición, de peso saludable, de sobrepeso y de obesidad se obtuvo a partir del ÍMC, el cual se calculó antes y después de cada período y de cada tratamiento. Así, se clasificó a los participantes de acuerdo a lo establecido a “población adulta en general” como: “desnutrición” ($\text{IMC} < 18 \text{ kg/ m}^2$); “ peso saludable” (de 18.5 a 24.9 kg/ m^2); con “sobrepeso” (de 25.0 a 26.9 kg/ m^2); con “obesidad grado I” (de 27 a 29.9 kg/ m^2); “obesidad grado II” (de 30 a 39.9 kg/ m^2) y “obesidad grado III” ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/ m}^2$).

Clasificación por el control metabólico en pacientes con DM2.

De acuerdo a las recomendaciones para adultos de la American Diabetes Association (ADA, 2005; ADA, 2007) el control glucémico es fundamental en el manejo de diabetes y para clasificar los pacientes participantes en categorías por grado de control metabólico y de los riesgos de complicaciones crónicas, se aplicaron los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALD, 2000).

Parámetros glucémicos.

Los parámetros glucémicos fueron hemoglobina glucosilada y glucemia en ayunas, para ambos, las categorías de control metabólico establecidas son cuatro.

Clasificación del control metabólico por el % de hemoglobina glucosilada.

El grado del control metabólico en este parámetro es: “normal” en los que resultaran con valor $< 6 \%$; se establece “adecuado” para aquellos con cifra $< 7 \%$ (ADA, 2007); el “admisible” para los que se localicen entre 7 y 8 %; el “inadecuado” para los sujetos con diabetes que tengan valores $> 8 \%$. (Abraham, 1984).

Clasificación del control metabólico por la concentración de Glucemia venosa.

Para la concentración de glucosa en ayunas la categoría de control metabólico es “normal” para quienes con diabetes, tengan glucemia con cifras < 100 mg/ dL; es “adecuado” con valores < 126 mg/ dL; “admisible” los que se localicen entre 126 y 140 mg/ dL; “inadecuado” para los individuos que presenten valores >140 mg/ dL.

Clasificación de riesgos para desarrollar complicaciones crónicas de diabetes.

Los tipos de riesgos para desarrollar complicaciones crónicas de diabetes son tres: así el riesgo es “bajo” para pacientes en los que se coincide con la categoría “adecuada” de la relación establecida en los dos parámetros glucémicos, descritos anteriormente; se dice también que tendrá el tipo de riesgo “moderado” aquella persona que también sea de la categoría “admisible” en los parámetros glucémicos y que además el tipo de “alto riesgo” para desarrollar complicaciones, será para quienes coincidan con la categoría de “inadecuado” en su control metabólico de diabetes.

Parámetros lipídicos.

Los parámetros lipídicos analizados fueron: triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta y baja densidades; para ellos las categorías del control metabólico establecidas (ADA, 2005, ALD 2000) son de tres para cada uno. Las mismas categorías se aplican en este trabajo para ilustrar los efectos por el $ZnSO_4$

Distribución en categorías diferentes para visualizar efectos con el $ZnSO_4$.

Para ver el efecto del $ZnSO_4$ en cada uno de los parámetros y dado a que primero los pacientes con DM2 eran clasificados por su IMC de acuerdo a la

Norma Oficial Mexicana, entonces se redistribuyeron en categorías por las concentraciones de: zinc, índice de insulino resistencia, triglicéridos, colesterol total, colesterol de alta densidad (estos tres últimos clasificados según la ADA), y androstenediona, dihidrotestosterona, testosterona libre, testosterona total, prolactina y leptina.

El procedimiento fue el siguiente, en cada parámetro seleccionado de los últimos seis citados, los participantes se reagruparon, antes del tratamiento en categorías, éstas surgieron con base en los datos del promedio y una o dos desviaciones estándar del parámetro correspondiente obtenido en el GSS; después con los resultados del GDM2, (al término del tratamiento con $ZnSO_4$), sin cambiar su categoría de IMC, nuevamente se reagruparon para ilustrar por los cambios en los colores de las barras, desde el negro a blanco, pasando por el color gris (ver las figuras 7, 8, 9,10, y 11) así se visualizó si existieron o no efectos en el parámetro por analizar.

Clasificación propuesta por la concentración sérica de zinc.

Para ubicar los niveles séricos del elemento mencionado en los pacientes con DM2, se relacionaron con los valores obtenidos en varones del GSS, de la misma edad y sin antecedentes heredofamiliares o personales de diabetes, sin manifestaciones clínicas de ningún tipo de padecimiento ($21.11 \pm 4.16 \mu\text{mol/ L}$ como referencia), quedando en el GDM2 tres categorías: la de niveles “bajos” para aquellos con concentraciones $< 16.8 \mu\text{mol/ L}$; la de “cercaños a los valores de referencia” se asignó a los que tuvieron valores > 16.9 y $< 20 \mu\text{mol/ L}$; en tanto que la categoría de “normales” fue para los pacientes cuyas cifras fueron > 21.11 y $< 25.27 \mu\text{mol/ L}$ del zinc. (Ver Figura 7).

Clasificación propuesta por el índice HOMA.

Para evaluar la resistencia a la insulina en los pacientes con DM2, se utilizó el índice de insulino resistencia con el modelo de homeostasis HOMA (homeostasis model assessment) (Haffner, 1996), a partir de las concentraciones séricas en ayuno de glucosa e insulina, mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Concentración Basal de G (mmol/ L) x Concentr. Basal de Ins (}\mu\text{UI/L)}}{22.5}$$

Y se estableció la categoría de “individuos con resistencia a la insulina”, para aquellos que presentaron valores > 3.5

Clasificación propuesta del control metabólico por la concentración de triglicéridos.

De acuerdo a la American Diabetes Association (ADA), para quienes tengan concentración de Tg < 150 mg/ dL el control metabólico es “adecuado”; “admisible” es para los que presenten valores entre 150 y 199 mg/ dL; e “inadecuado” para quienes tengan cifras igual o mayor de 200 mg/ dL. (Ver Figura 8, panel A).

Clasificación propuesta del control metabólico por la concentración de Colesterol Total.

La ADA establece que es “adecuado” cuando los valores sean < 180 mg/ dL; “admisible” con niveles < 200 mg/ dL y es “inadecuado” para quienes tengan la concentración igual o mayor de 240 mg/ dL de colesterol total. (Ver Figura 8, panel B).

Clasificación propuesta del control metabólico por la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

En estas lipoproteínas el grado de control metabólico es el “adecuado” si la concentración es con cifras > 40 mg/ dL; “admisible” para los que se ubiquen entre 35 y 40 mg/ dL y es “inadecuado” para los individuos que presenten concentraciones < 35 mg/dL de colesterol de lipoproteína de alta densidad. (Ver Figura 8, panel C).

Clasificación propuesta por la concentración de androstenediona.

En el GSS, los valores para androstenediona fueron 2.7 ± 0.3 ng/ mL, de tal manera que se formaron en el GDM2, tres categorías: la de niveles “bajos” se estableció para los individuos con diabetes que tuvieron valores < 1.0 ng/ mL; la de “normales” para los que obtuvieron cifras > 1.1 y < 3.0 ng/ mL; y en la categoría de “niveles mayores a los normales” se colocaron a los pacientes que presentaron valores de 3.1 ng/ mL en adelante de androstenediona. (Ver Figura 9, panel A).

Clasificación propuesta por la concentración de dihidrotestosterona.

El GSS tuvo 65 ± 15 pmol/ L de dihidrotestosterona; por ello en individuos con diabetes, reagrupamos en tres categorías, la de niveles “bajos” correspondió para aquellos que tuvieron valores < 35 pmol/ L; la de “normales” cuando sus cifras fueron > 36 y < 200 pmol/ L; y la denominada “niveles mayores a los normales” cuando los pacientes tuvieron de 201 pmol/ L en adelante de dihidrotestosterona. (Ver Figura 9, panel B).

Clasificación propuesta por la concentración de testosterona libre.

De la misma manera que en el caso anterior, en el GSS, pero para testosterona libre se tuvo 10.4 ± 2.2 pg/ mL; por ello la categoría de “bajos” fue para los individuos con diabetes que tuvieron valores < 6.0 pg/ mL; la correspondiente a “normales” si las cifras eran > 6.1 y < 14.8 pg/ mL; la categoría de “niveles

mayores a los normales” fue de 14.9 pg/ mL en adelante de testosterona libre. (Ver Figura 10, panel A).

Clasificación propuesta por la concentración de testosterona total.

En el GSS se tuvo 348 ± 94 ng/ dL de testosterona total; la categoría de individuos con diabetes como niveles “bajos” fue para aquellos que presentaron valores < 160 ng/ dL; para la de “normales” en los que las cifras fueron > 161 y < 535 ng/ dL; en tanto que para la de “niveles mayores a los normales” los que tuvieron de 536 ng/ dL en adelante de testosterona total. (Ver Figura 10, panel B).

Clasificación propuesta por la concentración de prolactina.

El GSS tuvo 10.7 ± 3.4 ng/ mL de prolactina; en los individuos con diabetes la categoría de niveles “bajos” se dio cuando los valores fueron < 7.2 ng/ mL; la de “normales” si los pacientes tenían cifras > 7.3 y < 14.9 ng/ mL; para la de “niveles mayores a los normales” cuando presentaron de 15 ng/ mL en adelante de prolactina. (Ver Figura 11, panel A).

Clasificación propuesta por la concentración de leptina.

El GSS tuvo 24 ± 14 ng/ mL de leptina; en individuos con diabetes, la categoría de niveles “bajos” correspondió a los que tuvieron cifras menores de 10 ng/ mL; la designada como “normales” fue para los pacientes con valores > 10.1 y < 37.9 ng/ mL; en el caso de la categoría “niveles mayores a los normales” se colocaron a los que presentaron cifras de 38 ng/ mL en adelante de leptina. (Ver Figura 11, panel B).

El orden para determinar en el laboratorio las pruebas basales, fue primero en las personas sanas y posteriormente se hicieron las de los pacientes con DM2.

En el GDM2, constituido por cubrir los criterios de selección, se midieron los parámetros bioquímicos antes y después de cada período del esquema de tratamiento farmacológico de ZnSO₄ cruzado y controlado con almidón. Las determinaciones se efectuaron por la mañana, en muestras de los pacientes después del ayuno nocturno por 12 horas, la sangre venosa se obtuvo con extracción por vacutainer en tubos con vacío. Las separaciones del suero se hicieron con rotor oscilante de aluminio (para tubos 16 x 15 mL) y en centrífuga de laboratorio (modelo C-500, Solbat).

El contenido de zinc sérico (por espectrometría de absorción atómica, en modelo 370 de Perkin-Elmer; a 213.7 nanómetros, por atomización de flama aire-acetileno) fue en muestra colectada especialmente en tubos para “prueba de metales pesados recubierto con silicón”, tapón hemogard azul rey (Cat. 369737 Becton Dickinson), el suero se conservó a - 70°C (ultracongelador Solow environmental equipment, modelo U85-18, Serie No. 9798291, USA) hasta el día en que se hicieron las cuantificaciones del elemento traza (Subramanian,1995); se utilizó además solución patrón de zinc (Cat. 6946-01 Baker, adquirida por Consorcio Científico del Bajío, S.A. de C.V. sucursal Morelia); para diluir las muestras se emplearon pipetas (Pyrex) “certificadas” (Distribuidora de Especialidades Inmuno-Clinicas, S.A. de CV. DISEICSA, México, D.F. Cat. 7101) y agua para cromatografía líquida de alta resolución (Lote T06C09, CAS No.7732-18-5 Baker) (Butrimovitz y col. 1977). La unidad de medición se expresa en µmol por litro.

Para la hemoglobina glucosilada (por electroforesis en Hydragel, Sebia, Cat. 4127, adquiridos por Importaciones y Servicios de México) se utilizó tubo “para hematología y determinaciones químicas selectivas”, tapón lila (Cat. 366352,

Becton Dickinson) la determinación se hizo en hemolizado de los eritrocitos, el que se refrigeró a 8 °C (Sebia, 1998). La unidad de medición es en porcentaje. En tanto que, las muestras que se colectaron en tubos con vacío “para química clínica”, tapón rojo (Cat. 366344 Becton Dickinson) para posterior separación de los sueros, fueron para glucosa (GOD-PAD, Cat. 6634, adquirida por Erlic Mexicana S.A. de C.V.) (Trinder, 1969), para el perfil de lípidos y lipoproteínas (Bachorick y cols. 1997): Tg (Cat. 6684) (Fossati y col. 1982); CT (Cat. 6670) (Allain, 1974); c-HDL (Cat. 6680) (Lopes-Virella y cols. 1977); c-LDL (Cat. 6682) con estuches comerciales (Sera-Pak de Bayer, adquiridos por Consorcio Científico del Bajío, S.A. de C.V. sucursal Morelia). El colesterol de muy baja densidad (c-VLDL) se estimó matemáticamente con la ecuación de Friedewald (Friedewald y cols. 1972; ILIB, 1998). Las unidades de medición en estos parámetros se expresan en miligramos por decilitro.

Se hicieron mediciones en fase sólida con ensayos inmunoradiométricos (IRMA) (Miles y cols. 1974), de: hormona luteinizante (IKLH1) (Odell, 1967); hormona estimulante del folículo (IKFS1)(Odell,1968) ambas con unidades de medición en miliunidades Internacionales por mililitro y prolactina (IKPR1)(Zacur, 1983) con unidad de medición en nanogramos por mililitro, con estuches comerciales de Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA,; en tanto que, los de globulina unidora de hormona sexual (DSL-7400) (Hammond y cols. 1985) con unidad de medición expresada en nanomol por litro y de leptina humana (DSL-23100) (Considine y cols.1996) con unidad de medición en nanogramos por mililitro, fueron de Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Texas, USA, adquiridas de Medidores Industriales y Médicos, Internacional de Energía Nuclear. México.

También en fase sólida con ensayos competitivos por radioinmunoanálisis (Thorell y col. 1978), se utilizaron estuches comerciales de Diagnostic Products Corporation, L.A. CA, para Insulina (TKIN1) (Marschner, 1974) con unidad de medición en microunidades Internacionales por mililitro; androstenediona directa (TKAN1) (Putz, 1982) con unidad de medición en nanogramos por mililitro; testosterona libre (TKTF1)(McCann y col. 1985) con unidad de medición en picogramos por mililitro y testosterona total (TKTT1)(Ismail, 1986) con unidad de medición en nanogramos por decilitro; mientras que, dihidrotestosterona (DSL-9600) (Yalow y col.1971) con unidad de medición en picomol por litro, con estuche comercial de Diagnostic Systems Laboratories, Inc. Los Ángeles, CA. Adquiridas de Medidores Industriales y Médicos, Internacional de Energía Nuclear, México.

Control de calidad en pruebas de laboratorio.

Se llevó registro de todas las actividades realizadas, como observaciones, resultados, con operaciones de ensayo/calibración y procedimiento de validación (EMA, 2000).

Se evaluó el control de la precisión o de la exactitud de cada parámetro bioquímico por cuantificar al utilizar simultáneamente controles (normal Cat. 6656 y anormal Cat. 6657, Sera-check de Bayer).

Así, para verificar la reproducibilidad se llevaron a cabo calibraciones internas mediante ensayos "Intraserie" e "Interensayo-Interdías" (Westgard, 1981).

En la calibración Intraserie, el perfil de precisión se realizó en muestras por duplicado y la estadística se calculó de los resultados de diez pares de tubos de cinco muestras en un mismo ensayo. En tanto que en la estadística para

Interensayo-interdías se calculó de los resultados de pares de tubos de cuatro muestras en tres ensayos diferentes.

Todas las muestras se procesaron en el laboratorio con claves específicas, por duplicado y se controló la clave del participante en el estudio.

Las intercomparaciones de ensayos, se hicieron en dos laboratorios, el del Centro de Investigación Biomédica de Michoacán del IMSS ubicado en el campus de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la UMSNH y el de “Mediciones Hormonales” del Hospital de Especialidades del IMSS.

Tamaño de muestra.

Después de haber considerado los datos preliminares provenientes del análisis de los primeros diez pacientes con DM2 que ingresaron al estudio, el cálculo definitivo se realizó con base a las fórmulas descritas por Rossner (1995).

Se asignó un valor de α 0.05 ($p < 0.05$) y un poder de la prueba de 80% (β 0.2).

Se estimó un límite de confianza del 95 % con un poder de prueba del 80 % y una cifra esperada de 16.95 a 25.27 $\mu\text{mol/L}$ de la concentración de zinc sérico.

Se calculó el tamaño de la muestra (30 pacientes con DM2), en función del parámetro androstenediona, cuya concentración y en la dosis de 100 mg/día es susceptible al efecto del ZnSO_4 (Arreola y cols, 1991).

Análisis de datos.

Cuando finalizó el ensayo clínico, se llenó y organizó la base de datos, se revisó que cada paciente tuviera los valores de todos los parámetros bioquímicas, y solamente así se realizó el análisis estadístico de los mismos

con las características propias del estudio (Chris, 1983; Wei y cols.1988; Montaña, 1992; Macchi, 2001).

Las cifras de los parámetros clínicos en esta investigación se organizaron en basales, iniciales y finales; los bioquímicos se separaron en columnas pre y postratamientos por grupos y períodos, conteniendo las variables independientes y dependientes. Primero se hizo un análisis comparativo entre la medición basal de los paciente con DM2 y la obtenida en el GSS. Posteriormente en el GDM2, se realizó comparación entre los resultados del inicio y final de cada tratamiento del esquema cruzado con el ZnSO₄ o bien con el almidón.

Para el análisis de datos se utilizó el programa computacional para Windows SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versión 10.0 (Green y cols. 2000).

Estadística descriptiva.

Para las variables continuas, se utilizaron las medidas de tendencia central (promedio) y dispersión (desviación estándar, varianza). En todos los casos los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar.

Estadística inferencial.

La comparación de variables intergrupales de GSS y GDM2, se hizo para muestras independientes con la prueba de Levene, ésta determina la igualdad de variancias y asimismo se calculó el poder discriminativo con la “t” de Student, de dos extremos para la estimación del significado estadístico (Green y cols. 2000).

Para estimar los efectos del ZnSO_4 como fármaco, controlado con almidón, en cada caso de las variables cuantificadas se usaron prueba de “t” pareada para muestras dependientes (Armitage y col. 1997).

Se hizo también la prueba de normalidad para el GDM2, con un análisis exploratorio de los datos por dos criterios: el de Kolgomorov-Smirnov y el de Shapiro-Wilk.

Se determinó el nivel de significancia en la relación de los efectos con los resultados del tratamiento con ZnSO_4 , utilizando el coeficiente de correlación r de Pearson (Daniel, 1996).

La significancia estadística se consideró cuando el valor de $p < 0.05$

9. RESULTADOS.

Proceso manual de encapsulamiento.

El número de bolsas de la presentación farmacéutica, producidas por trimestre, fue diferente, porque primero se encapsularon las del $ZnSO_4$ y después las del placebo. Se empleó más tiempo en la elaboración del segundo caso, debido a problemas en el llenado de las cápsulas y esto fue porque 100 mg de almidón ocupan más volumen, se colocaron solamente 50 mg del placebo en cada cápsula. Es importante señalar que se tuvo la cantidad adecuada de bolsas por tratamiento, antes de aplicar el esquema cruzado en los pacientes.

El encapsulamiento por lote, de ambos tratamientos, coincide en su llenado intrabolsa e interbolsa con la calificación de “bueno”, por haber obtenido un coeficiente de variación menor del 10 %.

Resultados en el reclutamiento de participantes y desarrollo del esquema farmacológico cruzado.

Con el propósito de identificar los efectos del tratamiento con $ZnSO_4$ se invitó a participar a 64 derechohabientes de la UMF No. 80 del IMSS, bajo tratamiento de la Diabetes mellitus con glibenclamida, de ellos, solamente 30 sujetos cubrieron los criterios de selección.

Captación de sujetos sanos.

Se presentaron 24 adultos, voluntarios, aparentemente sanos, en los que se averiguó la ausencia de antecedente en diabetes y si el sujeto no refería historia familiar de trastornos de los lípidos, por lo que su elegibilidad se hizo más difícil. Los criterios para este grupo permitieron el ingreso y la elegibilidad de solamente diez sujetos, los que fueron aceptados para constituir el denominado grupo de sujetos sanos (GSS).

Captación de pacientes con DM2.

Por el interrogatorio dirigido se pudo establecer que en los 30 varones con diabetes que respondieron a la invitación, el estado civil era el de casado; que en un 50% tuvieron como escolaridad la primaria; que la ocupación en la mayoría (57 %) era como empleado.

En el cuadro VII se muestran las características de los sujetos con DM2 seleccionados, se observa que los aceptados no eran hipertensos, y que el tiempo del diagnóstico fue menor de diez años.

Cuadro VII. Características clínicas de los varones con DM2. (n=30)

| | | | |
|----------------------------|-------|---|---------|
| Edad (años) | 51.70 | ± | 7.13* |
| Años de diagnóstico DM | 6.43 | ± | 1.18* |
| Talla (m) | 1.63 | ± | 0.06* |
| Peso (kg) | 73.97 | ± | 11.32 * |
| IMC (kg / m ²) | 27.42 | ± | 3.42* |
| Relación cintura – cadera | 0.96 | ± | 0.06* |
| TA sistólica (mm de Hg) | 116 | ± | 11.00* |
| TA diastólica (mm de Hg) | 74 | ± | 8.00* |

*Promedio ± desviación estándar.

Con respecto al riesgo para padecer alguna enfermedad isquémica del corazón, en la figura 2 se observa que, la mayoría de los participantes (83%) además de la diabetes, tienen ese riesgo, porque su edad ya se localiza en el intervalo señalado para ello.

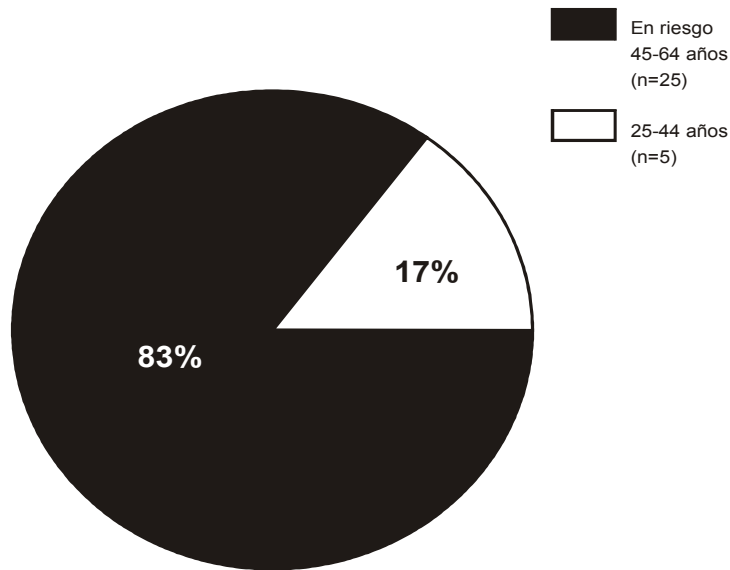


Figura 2.- Porcentaje de pacientes con DM2, riesgo de comorbilidad cardiovascular por intervalo de edad.

Al analizar la muestra de pacientes con DM2 aceptados, y de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana (NOM 1998) (figura 3), por el IMC, en orden decreciente, ellos tienen diagnóstico de “obesidad grado I” (43%), de “obesidad grado II (23%), de “sobrepeso” y de “peso saludable” (cada uno por separado con 17%). No hubo pacientes con grados de “desnutrición” o de “obesidad grado III”.

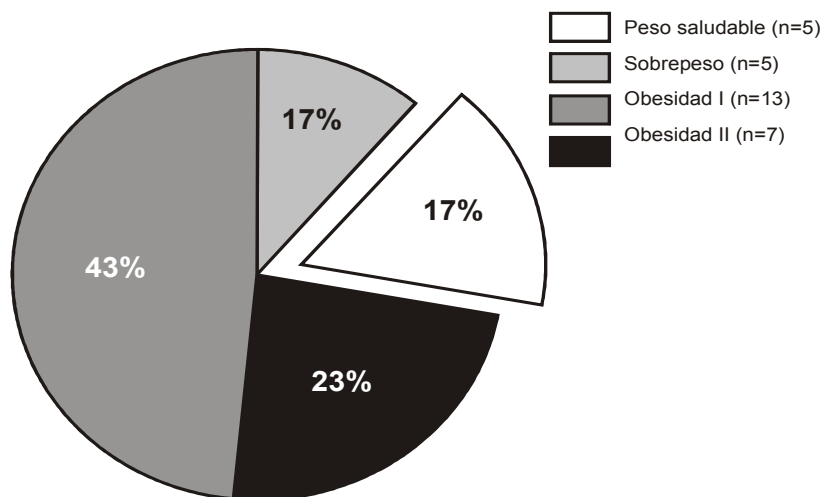


Figura 3.- Porcentaje de pacientes con DM2, clasificados por su IMC de acuerdo a NOM-174-SSA-1998.

Al valorar el IMC y el riesgo de comorbilidades, en los individuos estudiados como GDM2, se vió que estos todavía no se ubicaban en las categorías de “riesgo severo” o “muy severo” de acuerdo a la escala utilizada, ya que la mayoría de los pacientes con sobrepeso y obesidad grado I se encontraron con un riesgo en la escala de “bajo o promedio” (67 %); los de peso saludable en “sin riesgo” (18%) y los de obesidad grado II se ubicaron con “riesgo moderado” (15%) (figura 4).

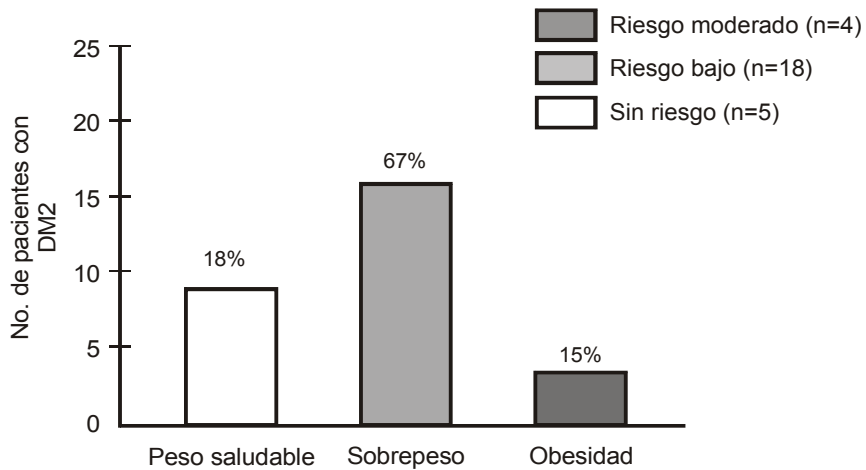


Figura 4.- Valoración del grado de peso por IMC y riesgo de comorbilidad enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2. (n=27)

Evaluación basal de la concentración de zinc.

En el cuadro VIII se muestran los resultados de la concentración basal de zinc, obtenida en los individuos con DM2. También se hace la observación de que los participantes en el estudio, no tenían manifestaciones clínicas específicas de agotamiento de zinc.

Cuadro VIII. Basal de la concentración sérica de zinc en pacientes con DM2.

| | |
|---|------------------------------|
| Parámetro bioquímico: | Grupo con diabetes n = 30 |
| Zinc sérico $\mu\text{mol} / \text{L}$ | 14.06 \pm 3.30 * |

*Promedio \pm desviación estándar.

Antes de aplicar el esquema cruzado de tratamientos, se analizó el GDM2, desde el punto de vista de la concentración del oligoelemento encontrada; la mayoría de los pacientes con DM2, se localizó en las cifras correspondientes a “niveles bajos” (85%) en zinc (figura 5).

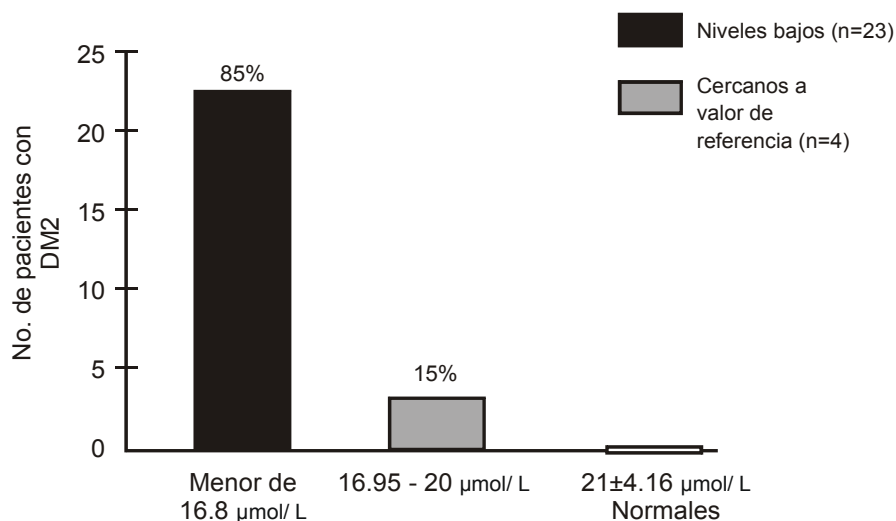


Figura 5.- Valoración con base en la concentración de zinc de los pacientes con DM2. (n=27)

Asimismo en el cuadro IX se muestran los resultados que obtuvieron los participantes que tenían como tratamiento de la Diabetes mellitus al hipoglucemiante glibenclamida, se observa que el porcentaje de hemoglobina

glucosilada y los niveles de glucosa son mayores a los esperados para un buen control glucémico en pacientes con ese padecimiento (hemoglobina glucosilada < 6 % y glucemia en ayunas < 100 mg/ dL (ALD, 2000).

Cuadro IX. Parámetros glucémicos de los pacientes con DM2 antes de aplicar esquema cruzado de tratamientos.

| Parámetro bioquímico: | Grupo con diabetes n = 30 |
|-----------------------------|------------------------------|
| Hemoglobina glucosilada (%) | 8.58 ± 3.11 |
| Glucemia sérica (mg/dL) | 155.8 ± 61.25 |

*Promedio ± desviación estándar.

Al clasificar a los pacientes del GDM2 por el grado de control metabólico y con base en el % de hemoglobina glucosilada, se observa que la mayoría (81%) está en descontrol metabólico (figura 6).

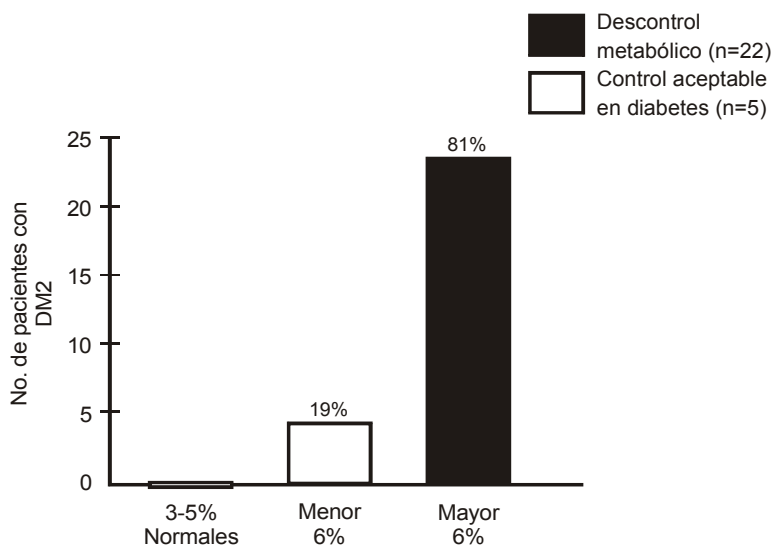


Figura 6.- Valoración del grado de control metabólico con base en el % de Alc de los pacientes con DM2. (n=27)

Cuadro X. Comparación de variables bioquímicas antes de aplicar el esquema cruzado de tratamientos, GDM2 y GSS.

| Parámetro bioquímico: | GDM2 n= 30 | GSS n = 10 | Significancia GDM2vsGSS |
|---|-------------------|-------------------|----------------------------|
| Concentración de zinc ($\mu\text{mol/L}$) | 14.06 \pm 3.30 | 21.11 \pm 4.16 | 0.0001 |
| Hemoglobina glucosilada (%) | 8.58 \pm 3.11 | 4.23 \pm 0.43 | 0.0001 |
| Glucemia sérica (mg/dL) | 155.8 \pm 61.25 | 81.5 \pm 10.18 | 0.0001 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 210.0 \pm 81.0 | 150.0 \pm 48.00 | 0.032 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 192.0 \pm 32.0 | 200.0 \pm 34.00 | 0.06 |
| Colesterol – HDL (mg/dL) | 53.0 \pm 13.0 | 43.0 \pm 2.00 | 0.0001 |
| Colesterol – LDL (mg/dL) | 97.0 \pm 30.0 | 118.0 \pm 16.0 | 0.06 |
| Colesterol –VLDL (mg/dL) | 42.0 \pm 16.0 | 30.0 \pm 10.0 | 0.03 |
| Hormona lutenizante (mUI / mL) | 2.7 \pm 1.7 | 1.7 \pm 0.93 | 0.072 |
| FSH (mUI / mL) | 5.4 \pm 2.4 | 3.5 \pm 1.24 | 0.066 |
| Prolactina (ng / mL) | 10.2 \pm 5.3 | 10.7 \pm 3.4 | 0.97 |
| SHBG (nmol / L) | 173.0 \pm 86.0 | 60.2 \pm 20.4 | 0.0001 |
| Leptina (ng / mL) | 22.7 \pm 16.0 | 24.0 \pm 14.0 | 0.69 |
| Insulina ($\mu\text{UI/mL}$) | 21.8 \pm 15.3 | 9.8 \pm 4.2 | 0.0001 |
| Androstenediona (ng / mL) | 1.1 \pm 0.4 | 2.7 \pm 0.3 | 0.001 |
| Testosterona libre (pg / mL) | 10.0 \pm 3.0 | 10.4 \pm 2.2 | 0.61 |
| Testosterona total (ng / dL) | 364.0 \pm 132.0 | 348.0 \pm 94.0 | 0.77 |
| Dihidrotestosterona (pmol/ L) | 223.0 \pm 100.0 | 65.0 \pm 14.7 | 0.0001 |

Promedio \pm desviación estándar de variables bioquímicas en ambos grupos. GDM2 (n=30) y GSS (n=10).

Prueba “t” de Student para muestras independientes.

Resaltado en negritas, significancia estadística cuando $p < 0.05$

Como se muestra en el cuadro X, los pacientes con DM2, tuvieron valores diferentes en diez de las dieciocho variables cuantificadas, y esto fue con relación a los sujetos sanos; las cifras mayores se localizaron en: porcentaje de hemoglobina glucosilada ($p=0.0001$), glucemia sérica ($p=0.0001$), triglicéridos ($p=0.032$), c-HDL ($p=0.0001$), c-VLDL ($p=0.03$), SHBG ($p=0.0001$), insulina ($p=0.0001$), y dihidrotestosterona ($p=0.0001$). En cambio, las concentraciones son menores tanto de zinc ($p=0.0001$) como de androstenediona ($p=0.001$) respecto al GSS.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre GDM2 y GSS en las concentraciones de: colesterol total, c-LDL, LH, FSH, prolactina, leptina, testosterona libre y testosterona total.

En la evaluación preestudio, se encontró que los niveles de zinc circulante disminuido en los participantes con DM2, correlacionó con la concentración de glucosa sérica ($r=0.384$; $p=0.03$). Así también, la hiperglucemia correlacionó con las siguientes variables: porcentaje de hemoglobina glucosilada ($r=0.486$; $p=0.01$); triglicéridos ($r=0.387$; $p=0.025$); c-HDL ($r=0.376$; $p=0.025$); c-VLDL ($r=0.442$; $p=0.01$) e Índice de Masa Corporal ($r=0.417$; $p=0.025$). Antes de aplicar el esquema cruzado de tratamientos no hubo correlación entre la concentración de zinc circulante disminuida, con las variables siguientes: porcentaje de hemoglobina glucosilada, ni con el perfil de lípidos y lipoproteínas, o de LH, FSH, prolactina, SHBG, leptina, insulina, androstenediona, testosterona libre, testosterona total y dihidrotestosterona.

En el postratamiento con el sulfato de zinc en estos pacientes, se encontró correlación de la hiperglucemia tanto con el % de hemoglobina glucosilada ($r=0.673$; $p=0.001$), como con la concentración del colesterol total ($r=0.402$;

$p=0.03$); y, también hubo correlación entre las concentraciones de androstenediona con las de testosterona total ($r=0.479$; $p=0.01$). Los niveles de zinc circulante corregidos por la administración del $ZnSO_4$, en los pacientes con DM2, correlacionó solamente con la concentración de dihidrotestosterona ($r=0.560$; $p=0.001$) después de las doce semanas de tratamiento.

Finalizaron el esquema cruzado farmacológico 27/30 pacientes con DM2; la salida de tres personas, fue por pérdida del seguimiento en la etapa III.

El cuadro XI resume los resultados obtenidos en la muestra de pacientes con DM2 y corresponden al esquema cruzado de tratamientos con $ZnSO_4$ y con almidón.

Debido a la administración del $ZnSO_4$ en los pacientes con DM2, hubo aumento en la concentración de zinc circulante ($p=0.001$) respecto a la que se encontró en el inicio del tratamiento.

Por el análisis de las otras variables y comparando el antes y después del tratamiento con $ZnSO_4$ en los individuos estudiados con diabetes, se observó que hubo aumento en las concentraciones de: c-HDL ($p=0.002$), leptina ($p=0.015$), androstenediona ($p=0.001$), testosterona libre ($p=0.001$), testosterona total ($p=0.001$), dihidrotestosterona ($p=0.03$); y disminución de las correspondientes a: triglicéridos ($p=0.02$), colesterol total ($p=0.01$), c-VLDL ($p=0.03$), prolactina ($p=0.018$) e insulina ($p=0.002$) después de las doce semanas de su administración.

En los mismos pacientes con DM2, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el antes y después del tratamiento con $ZnSO_4$ en los niveles de glucosa sérica, hemoglobina glucosilada, c-LDL, LH, FSH y SHBG.

Cuadro XI. Parámetros bioquímicos antes y después de aplicar el esquema cruzado de tratamientos con ZnSO₄ y con almidón, doble ciego, en los pacientes con DM2.

| Parámetro bioquímico | Sulfato de zinc | | | Placebo (Almidón) | | * Sig Pos vs Pre |
|-----------------------|-----------------|------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|
| | Pre tratamiento | Post trat. | Signif Pos vs Pre | Pre trat. | Post tratamiento | |
| Zinc (µmol/L) | 13.7 ± 2 | 22.8 ± 5 | 0.001 | 14.5 ± 3 | 13.9 ± 2 | 0.40 |
| A1c (%) | 8.9 ± 3 | 8.7 ± 4 | 0.78 | 8.7 ± 3 | 8.8 ± 3 | 0.85 |
| Glucosa (mg/dL) | 160 ± 62 | 170 ± 81 | 0.47 | 157 ± 48 | 164 ± 61 | 0.48 |
| Triglicéridos (mg/dL) | 211 ± 91 | 181 ± 70 | 0.02 | 207 ± 60 | 209 ± 57 | 0.42 |
| CT (mg/dL) | 198 ± 47 | 180 ± 40 | 0.01 | 197 ± 42 | 199 ± 35 | 0.39 |
| c-HDL (mg/dL) | 41.5 ± 12 | 60 ± 13 | 0.002 | 40 ± 11 | 33 ± 13 | 0.02 |
| c-LDL (mg/dL) | 101 ± 37 | 104 ± 38 | 0.22 | 99 ± 28 | 106 ± 29 | 0.08 |
| c-VLDL (mg/dL) | 41 ± 17 | 36 ± 14 | 0.03 | 41 ± 12 | 41 ± 12 | 0.38 |
| LH (mUI / mL) | 2.6 ± 1 | 2.9 ± 2 | 0.24 | 2.8 ± 1 | 3.1 ± 1 | 0.41 |
| FSH (mUI / mL) | 4.9 ± 2 | 5.3 ± 2 | 0.38 | 5.2 ± 2 | 5.0 ± 2 | 0.44 |
| PRL (ng / mL) | 10.6 ± 5 | 8.2 ± 4 | 0.018 | 8.5 ± 4 | 8.6 ± 4 | 0.87 |
| SHBG (nmol / L) | 158 ± 77 | 128 ± 62 | 0.05 | 155 ± 74 | 135 ± 53 | 0.05 |
| Lep (ng / mL) | 21.7 ± 16 | 24.9 ± 19 | 0.015 | 22.1 ± 18 | 21.8 ± 16 | 0.64 |
| Ins (µUI/mL) | 22.9 ± 13 | 13.4 ± 10 | 0.002 | 19.3 ± 13 | 20 ± 11 | 0.38 |
| A (ng / mL) | 1.1 ± 0.4 | 2.7 ± 0.7 | 0.001 | 1.1 ± 0.3 | 1.13 ± 0.3 | 0.67 |
| TL (pg / mL) | 9.9 ± 2 | 14.9 ± 4 | 0.001 | 10 ± 3 | 9.5 ± 2.7 | 0.44 |
| TT (ng / dL) | 360 ± 125 | 493 ± 146 | 0.001 | 342 ± 130 | 356 ± 114 | 0.61 |
| DHT (pmol/ L) | 219 ± 92 | 263 ± 11 | 0.03 | 229 ± 90 | 210 ± 99 | 0.14 |

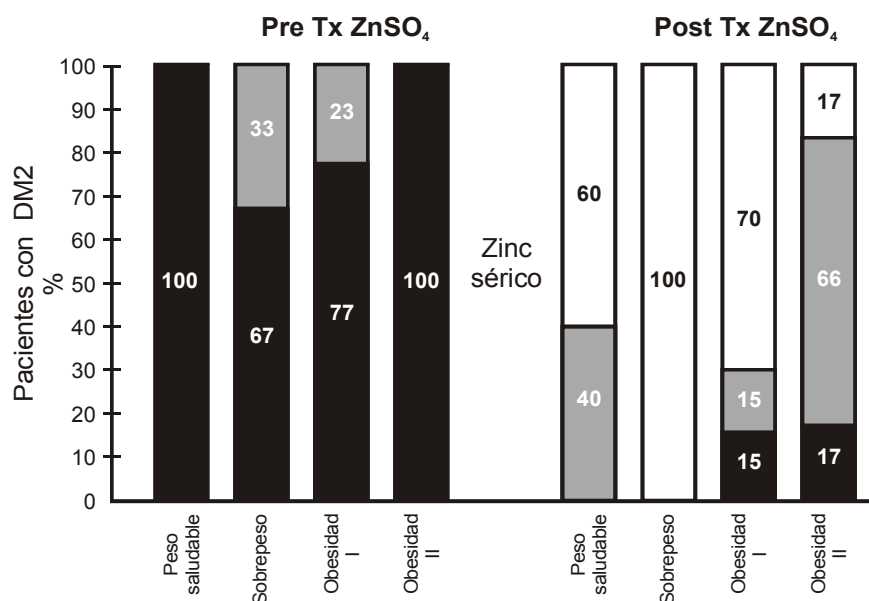
Promedio ± desviación estándar. (n = 27)

Prueba “t” de Student para muestras dependientes.

Resaltado en negritas, significancia p < 0.05

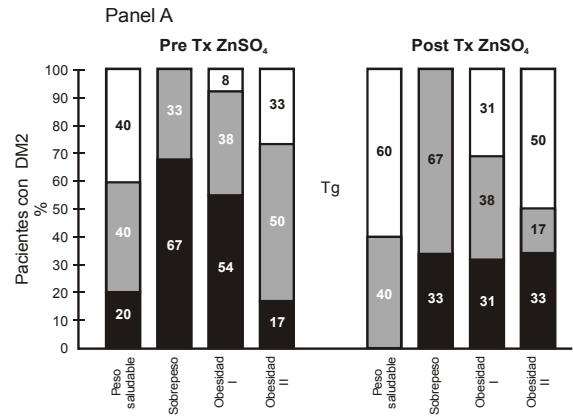
En el mismo cuadro XI, se muestran los resultados obtenidos en el GDM2 con el placebo. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el pre y postratamiento de los parámetros bioquímicos cuantificados, excepto en c-HDL ($p=0.02$), la concentración de ésta, que al inicio era de 40 ± 11 , después de las doce semanas con el tratamiento de almidón fue de 33 ± 13 mg/ dL, es decir, hubo disminución de las lipoproteínas cardioprotectoras.

Los efectos sobre la concentración de zinc sérico por la administración del $ZnSO_4$, en los pacientes con DM2, son favorables en las cuatro categorías de peso clasificado por IMC; se recuperaron los niveles circulantes del elemento, la respuesta en porcentaje mayor fue en los participantes que además de la diabetes tuvieron diagnóstico de sobrepeso o de obesidad grado I (figura 7).

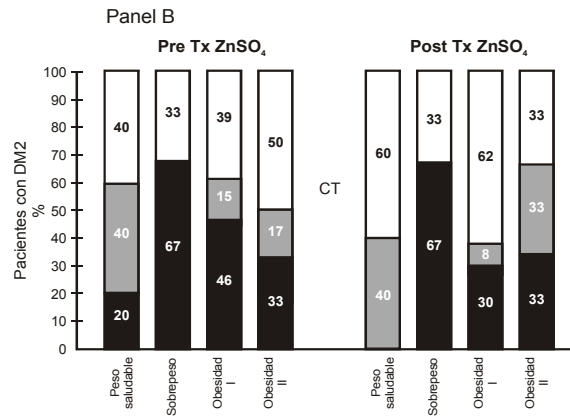


Porcentaje de pacientes con DM2 y con niveles "bajos" (cifras $<16.8 \mu\text{mol/L}$) , "cercano a lo normal" (>16.9 y $<20 \mu\text{mol/L}$) , y "normal" (>21.1 y $<25.2 \mu\text{mol/L}$) , de las categorías de zinc antes y después del tratamiento con 100 mg de $ZnSO_4$ clasificados por su IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana.

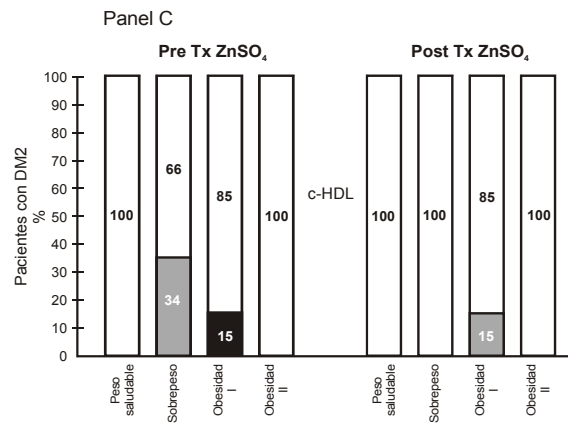
Figura 7.- Efectos del tratamiento con $ZnSO_4$ sobre los niveles de zinc, en los pacientes con DM2.



Porcentaje de pacientes con DM2, con control metabólico "inadecuado" (>200 mg/dL) ■, "admisible" (150-199 mg/dL) ▒, y "adecuado" (<150 mg/dL) □, de las categorías del perfil Tg antes y después del tratamiento con 100 mg de ZnSO₄, clasificados por IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana



Porcentaje de pacientes con DM2, con control metabólico "inadecuado" (>240 mg/dL) ■, "admisible" (<200 mg/dL) ▒, y "adecuado" (<180 mg/dL) □, de las categorías del perfil CT antes y después del tratamiento con 100 mg de ZnSO₄, clasificados por IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana

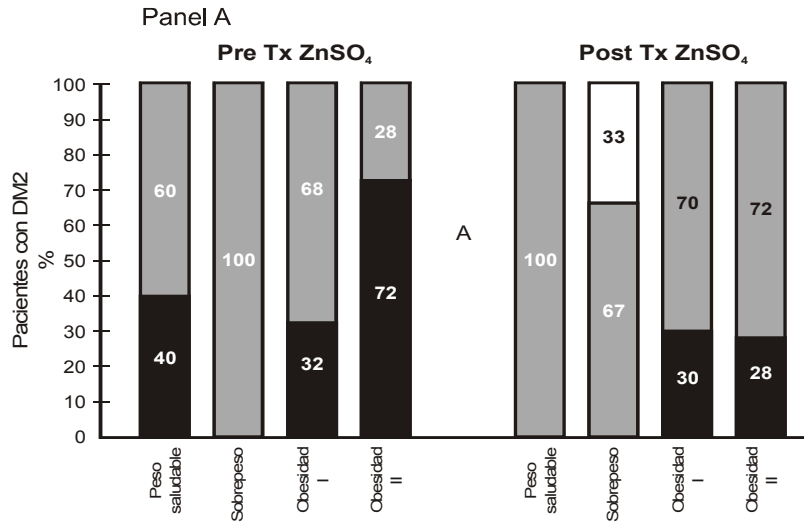


Porcentaje de pacientes con DM2, con control metabólico "inadecuado" (<35 mg/dL) ■, "admisible" (35-40 mg/dL) ▒, y "adecuado" (>40 mg/dL) □, de las categorías del perfil c-HDL antes y después del tratamiento con 100 mg de ZnSO₄, clasificados por IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana

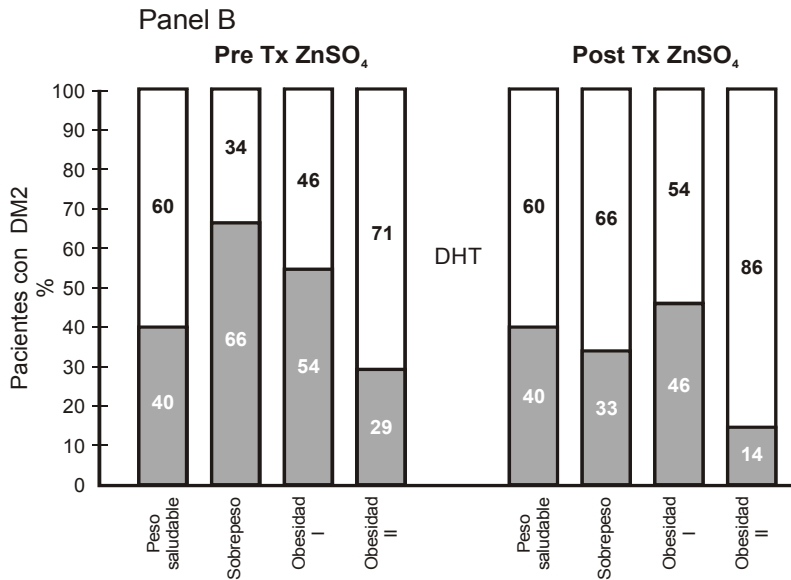
Figura 8.- Efectos del tratamiento con ZnSO₄ sobre los niveles de Tg (panel A), CT (panel B) y c-HDL (panel C) en los pacientes con DM2.

Después del tratamiento con sulfato de zinc, los efectos en las cuatro categorías, consistieron en la disminución de las concentraciones de triglicéridos (panel A) y de colesterol total (panel B); la respuesta en porcentaje mayor fue en los sujetos con DM2 y con peso saludable, así como en los diagnosticados con obesidad grado I. El cambio en los niveles séricos de c-HDL (panel C), en las mismas categorías, fue con aumento de la concentración de estas lipoproteínas. La respuesta en porcentaje fue más notoria en los pacientes de la muestra que además tenían sobrepeso u obesidad grado II; los diagnosticados con obesidad grado I, también respondieron de un estado “inadecuado”, pasaron al “admisible” de la concentración de c-HDL (figura 8).

Por la administración del $ZnSO_4$ durante doce semanas, hubo efectos sobre las concentraciones de androstenediona (panel A) y de dihidrotestosterona (panel B) de los individuos con DM2, y estos fueron aumentos en la concentración de ambos andrógenos (figura 9).



Porcentaje de pacientes con DM2, con niveles "bajos" (< de 1 ng/mL) ■, "normal" (> de 1.1 y < de 3.0 ng/mL) ▒, y "niveles mayores a los normales" (de 3.1 ng/mL en adelante) □, de las categorías de A antes y después del tratamiento con 100 mg de ZnSO₄ clasificados por IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana

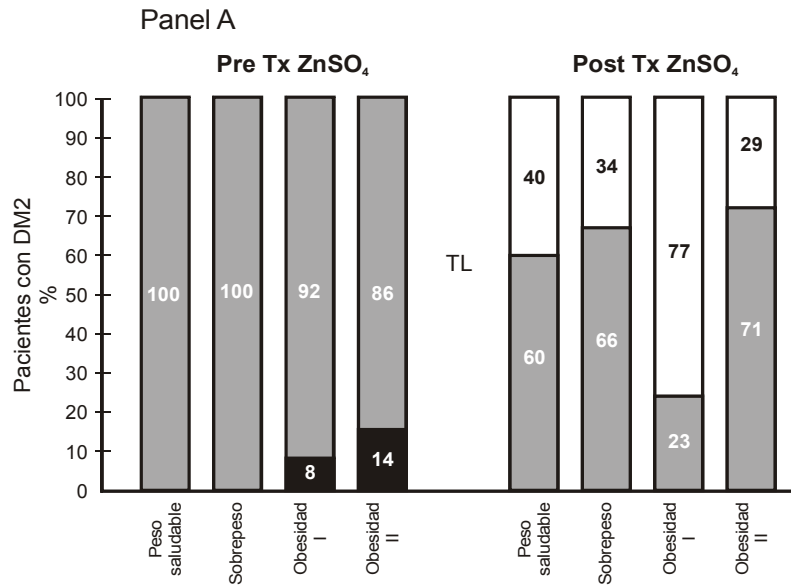


Porcentaje de pacientes con DM2, con niveles "bajos" (cifras <35 pmol/L) ■, "normal" (>36 y < de 200 pmol/L) ▒, y con "niveles mayores a los normales" (>201 pmol/L en adelante) □, de las categorías de DHT antes y después del tratamiento con 100 mg de ZnSO₄ clasificados por su IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana.

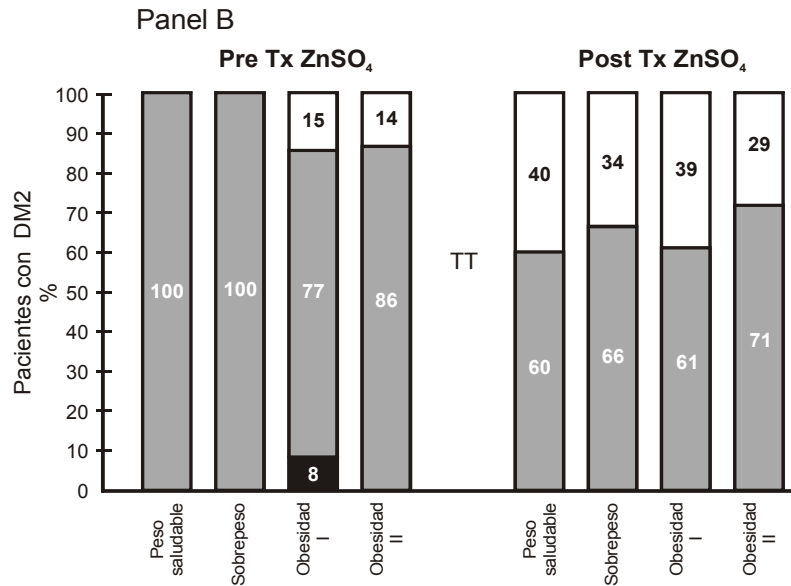
Figura 9.- Efectos del tratamiento con ZnSO₄ sobre los niveles de androstenediona (panel A), y dihidrotestosterona (panel B) en los pacientes con DM2.

En el postratamiento con $ZnSO_4$, se observaron efectos sobre los niveles de testosterona libre (panel A) y de testosterona total (panel B) en los individuos con DM2, estos fueron aumentos en las concentraciones correspondientes. En el primer caso, el cambio en porcentaje de niveles “bajos” a “normales” se dio en aquellos participantes que además de la diabetes tuvieron diagnóstico de obesidad grados I y II. En el caso de la testosterona total, la respuesta mayor se dio, en los diagnosticados con obesidad grado I (figura 10).

Después del tratamiento con $ZnSO_4$, durante doce semanas, hubo efectos sobre la la concentración de prolactina (panel A) y de leptina (panel B), en los pacientes con DM2. En el caso de prolactina, y en las cuatro categorías de peso por IMC, fue la disminución de los niveles séricos de este parámetro, la respuesta en porcentaje mayor fue en aquellos participantes que además de la diabetes tuvieron diagnóstico de “sobrepeso”. En cambio, la concentración de leptina no se modificó en los pacientes con DM2 que tenían peso saludable, pero si hubo aumento de su concentración en las otras tres categorías de peso (figura 11).



Porcentaje de pacientes con DM2, con niveles "bajos" (< de 6.0 pg/mL) ■, "normal" (> de 6.1 y < de 14.8 pg/mL) ▒, y "niveles mayores a los normales" (de 14.9 pg/mL en adelante) □, de las categorías de TL antes y después del tratamiento con 100 mg de ZnSO₄ clasificados por IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana



Porcentaje de pacientes con DM2, con niveles "bajos" (< de 160 ng/dL) ■, "normal" (> de 161 y < de 535 ng/dL) ▒, y "niveles mayores a los normales" (de 536 ng/dL en adelante) □, de las categorías de TT antes y después del tratamiento con 100 mg de ZnSO₄ clasificados por IMC de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana

Figura 10.- Efectos del tratamiento con ZnSO₄ sobre los niveles de testosterona libre (panel A), y testosterona total (panel B) en los pacientes con DM2.

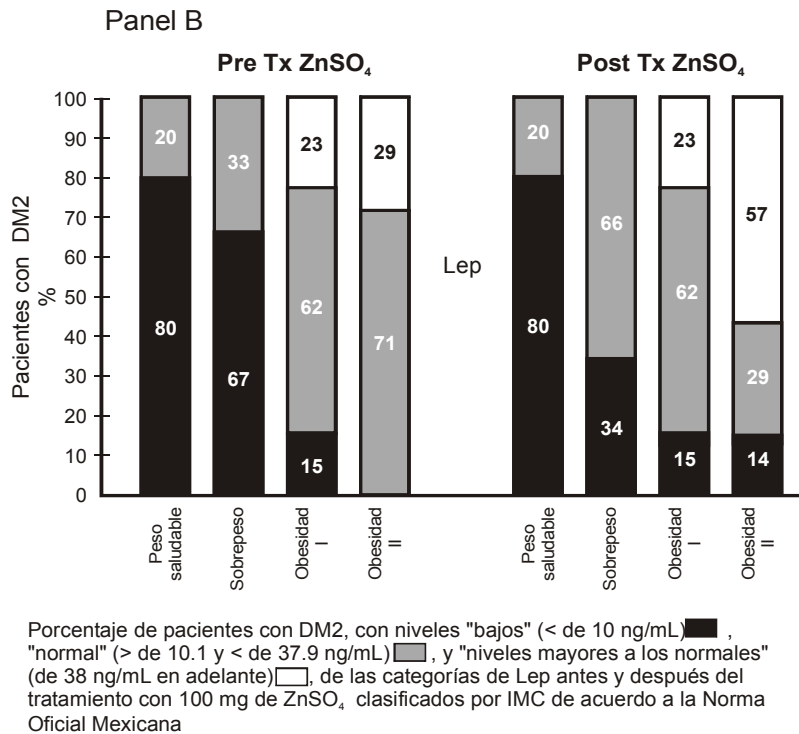
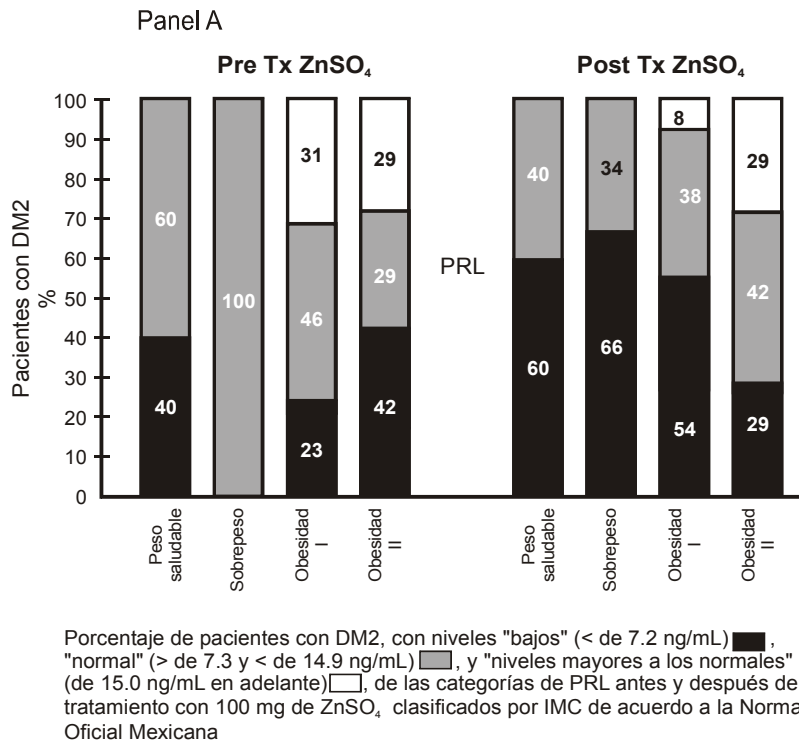


Figura 11.- Efectos del tratamiento con ZnSO₄ sobre los niveles de prolactina (panel A), y de leptina (panel B) en los pacientes con DM2.

10. DISCUSIÓN.

Los individuos con DM2 que participaron en este estudio, no presentaban complicaciones como las señaladas por la ADA (1992), por Gross y cols. (2005) o por Vázquez-Vega y cols. (2005).

La decisión de que los pacientes continuaran con fármacos hipoglucemiantes, su mismo estilo vida y de ingerir antes del desayuno, solamente una cápsula ya sea del sulfato de zinc (100 mg) o del almidón (50 mg), según la asignación que se estipuló, por día, alcanzó un nivel conveniente de comodidad con el esquema, por lo que fue aceptada en el 100 % de los casos.

En los participantes, el perfil de seguridad con el $ZnSO_4$ fue semejante al del almidón; la respuesta al fármaco se evaluó por seguimiento de pruebas en el laboratorio, en intervalos de treinta días (ver material y métodos) y no se retiró a ninguno de los pacientes de esta investigación, debido a experiencias adversas clínicas relacionadas con la administración de los 100 mg/ día, de $ZnSO_4$, por doce semanas.

El hallazgo de la concentración de zinc sérico de $14.06 \pm 3.30 \mu\text{mol/ L}$, coincide con lo informado por Walter y cols. (1991) para pacientes con DM2.

Los niveles de glucosa y de hemoglobina glucosilada determinados en los pacientes estudiados indican, que el control metabólico de la diabetes es “inadecuado” por lo que se considera que el tratamiento con glibenclamida (una tableta de 5 mg, tres veces al día, antes de cada alimento), no fue efectivo.

La comparación de los resultados observados entre GDM2 y GSS, mostró que las alteraciones en los parámetros bioquímicos de los pacientes con diabetes no siempre se localizan a la baja, pues en los que participaron y antes de la administración del $ZnSO_4$, la concentración de globulina unidora de hormona

sexual (SHBG) estaba significativamente elevada ($p < 0.05$) respecto al grupo de sujetos sanos. Cunningham y cols. (1988) informaron que la concentración de SHBG puede estar alterada en pacientes con DM2 y que esto modifica los niveles de testosterona; en el presente trabajo, la cantidad de SHBG elevada, coincide en los mismos pacientes, con cifras normales de testosterona (ver cuadro X).

También en el grupo de participantes con DM2, la concentración de dihidrotestosterona (223.0 ± 100 pmol/ L) se encontró más elevada, respecto al grupo de sujetos sanos (65.0 ± 14.7 pmol/ L), resultados que no se esperarían por la edad de los pacientes según Villagordoa (2007).

Respecto a la concentración de prolactina, es importante señalar que aún cuando la muestra estudiada, tuvo niveles bajos en zinc, ésta presentaba cifras de la hormona (10.2 ± 5.3 ng/ mL) que coinciden con los valores obtenidos en el grupo de sujetos sanos, es decir, los pacientes con DM2 no presentaron hiperprolactinemia, situación que señalaría una disfunción orgánica.

Por otra parte, es importante mencionar que en el GDM2, los pacientes se valoraron individualmente antes de iniciar el esquema de tratamiento cruzado y los catalogamos como “bajos” y no como “deficientes” en sus concentraciones de zinc y que los pacientes incluidos en el estudio no presentaron efectos adversos al tratamiento con $ZnSO_4$, lo que coincide con los datos informados por Bogden y cols. (1988) respecto a la administración de suplementos de zinc con 100 mg/día.

La prevención de enfermedad cardiovascular, es clave en el manejo de diabetes por la morbilidad y mortalidad asociada. Estudios recientes como el de Finnish Diabetes Prevention Study (FDPSG, 2001) y el correspondiente al

programa de Prevención de Diabetes (DPP, 2002), indican que las modificaciones en la dieta y el aumento de la actividad física promueven pérdida de peso, lo que puede prevenir y retardar el desarrollo de complicaciones en individuos con DM2 y con alto riesgo; en las instituciones de salud se disminuye el gasto de medicamentos y para los pacientes días de estancia hospitalaria. Durante el tiempo que duró el estudio con el esquema farmacológico propuesto en este trabajo, no se modificaron los planes de alimentación ni de ejercicio de los participantes.

Por la información disponible sobre la ingesta diaria de zinc, se sabe que puede beneficiar a pacientes obesos, al disminuir la grasa corporal. En este estudio, el tratamiento con $ZnSO_4$, produjo tendencia a la disminución en el peso corporal de los pacientes con DM2. Este resultado coincide con la variabilidad de respuesta a tratamientos, informada en la literatura; dicha variabilidad se basa en la etnicidad, el género, la edad y la cantidad de grasa corporal de los pacientes, como lo señalan Howard y cols. (1983), Bray (2002), Amador y cols. (2005).

Es importante señalar que en los 27 pacientes con DM2, en mal control metabólico y con niveles bajos del elemento medidos al inicio del estudio ($13.7 \pm 2 \mu\text{mol/ L}$), por la administración de 100 mg diarios de $ZnSO_4$, en su circulación sanguínea hubo una recuperación de casi el doble de la cantidad del elemento ($22.8 \pm 5 \mu\text{mol/ L}$), cifra equivalente a la de mexicanos sin diabetes ($21.11 \pm 4.16 \mu\text{mol/ L}$) determinados en nuestro laboratorio. En este trabajo la cifra máxima alcanzada para el micronutriente después de la suplementación en los individuos con DM2, fue de $31.62 \mu\text{mol/ L}$.

Los resultados en la dosis estudiada, mostraron aumento de la concentración del zinc sérico y cantidades mayores en las concentraciones del colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Los pacientes con DM2, de un control metabólico “admisible” para c-HDL pasaron a la categoría de “adecuado”.

También es importante puntualizar que, existe similitud de efectos entre los que se obtuvieron con el ZnSO₄ administrado en los pacientes del GDM2 en la presente investigación y los informados en la literatura por el tratamiento con α -bloqueadores en individuos con hipertensión y dislipidemia (Grimm y cols. 1996). Los fármacos de este tipo, son capaces de aumentar el c-HDL y al mismo tiempo reducir las concentraciones de colesterol total, sin embargo, los beneficios de la terapéutica a largo plazo con ellos aún son inciertos (Massie, 2002).

Magrini y cols. (1976), Bermúdez y cols. (1982), informaron que la prolactina en cantidades elevadas bloquea la actividad de la 5- α reductasa. En el presente estudio, el tratamiento con ZnSO₄ disminuyó los niveles séricos de prolactina, lo que explicaría el aumento de la concentración de dihidrotestosterona encontrada en los pacientes con DM2 después de las doce semanas de su administración.

En el postratamiento con ZnSO₄, también se elevaron las concentraciones de otros andrógenos, sin que por ello en los pacientes participantes se pudiera constatar que la próstata aumentó de tamaño.

A diferencia de lo encontrado en ratas diabéticas por Aubert y cols. (1998) respecto a hipogonadismo y leptina baja, en los pacientes con DM2 y por efecto del ZnSO₄, hubo aumentos en las concentraciones de androstenediona (2.7 ± 0.7 vs 1.1 ± 0.4 ng/ mL); de testosterona libre (14.9 ± 4 vs 9.9 ± 2 pg/

mL); de testosterona total (493 ± 146 vs 360 ± 125 ng/ dL) lo que refleja que los participantes no cursaban con deficiencia testicular, y como ya lo señalaron Hambidge y cols. (2000) el zinc tiene capacidad reguladora en la producción de testosterona, por lo que creemos que en este caso el suministro del micronutriente en humanos, facilitó la respuesta hormonal que se obtuvo, y que además por este estudio, se amplía el campo de investigación del elemento traza, pues con el tratamiento con $ZnSO_4$ en los pacientes con DM2 hubo aumento en la concentración de leptina (24.9 ± 19 vs 21.7 ± 16 ng/ mL).

Aún cuando los niveles de testosterona libre están aumentados después del tratamiento con $ZnSO_4$ en el grupo de estudio no se encontró como se esperaría, una disminución en los niveles de LH, hasta el momento con los datos obtenidos no se tiene explicación de este hecho. Estos resultados coinciden con los obtenidos después de la suplementación con zinc por Arreola y cols. (1989) en pacientes con DM tipo 1.

Respecto al análisis con el índice HOMA para determinar la resistencia a la insulina, el cual incluye en su cálculo tanto las concentraciones de insulina como las de glucosa, entre el antes y después del tratamiento con $ZnSO_4$ solamente hubo tendencia a disminuir las cifras del índice mencionado, y esto fue debido a que en los sujetos participantes con diabetes, la glucemia continuó elevada.

En estos pacientes, la insulinemia disminuyó de manera significativa sin aumento de la glucemia. El catalizador del receptor de insulina es una tirosina quinasa proteínica dependiente de zinc, por lo que la administración del $ZnSO_4$ en individuos con DM2, probablemente lleve a un incremento de la sensibilidad a la insulina.

No hubo respuesta significativa de los pacientes con DM2, respecto a las lipoproteínas c-LDL, esto pudo haber sido por tratarse de varones obesos, pues como se sabe por la literatura Seidell y cols. (1991), Baron (2002) y Howard (2002) y en la 51ª sesión Científica Anual del American College of Cardiology Foundation (2003) los varones obesos responden diferente a diversos tratamientos farmacológicos.

Respecto al tratamiento con el almidón en los mismos pacientes con DM2, se observó que la disminución en la concentración del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cardioprotectoras), con diferencia estadísticamente significativa, fue debido a la evolución propia de la diabetes.

Como se muestra en este trabajo la administración del $ZnSO_4$ modifica el perfil de lípidos y de hormonas, lo que repercutirá en la calidad de vida de estos pacientes, porque aún cuando la historia natural de la diabetes sea presentar algunas de las complicaciones propias de ella (NOM, 2002), el alto riesgo que tienen para desarrollar enfermedad cardiovascular o disfunción eréctil, con la dosis de zinc administrada, les dará una posibilidad para disminuirlo.

Nuestra aportación como estrategia factible se suma a la propuesta por Hambidge y cols. (2000) de continuar en la investigación con $ZnSO_4$ para el uso clínico generalizado en personas con diabetes, y la posibilidad de administrarlo a sujetos con DM2 de recién diagnóstico, podría ser la respuesta a la búsqueda de Alexander y cols. (2003) respecto a contar con una opción preventiva de la enfermedad cardiovascular.

11. CONCLUSIONES.

La administración de 100 mg/día, de sulfato de zinc, durante 12 semanas, permitió la normalización del zinc sérico en pacientes con DM2 que tenían concentración inicial baja.

El tratamiento con $ZnSO_4$ en estos pacientes, no modificó los niveles de: hemoglobina glucosilada, glucosa sérica, lipoproteínas c-LDL, hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo y globulina unidora de hormona sexual.

La normalización de la concentración de zinc en los pacientes con DM2 estudiados, por efecto del tratamiento con $ZnSO_4$, probablemente promueva a un incremento de la sensibilidad a la insulina, por el descenso de la insulinemia sin aumento de la glucemia en los participantes.

El tratamiento con $ZnSO_4$ disminuyó los niveles de triglicéridos, colesterol total, de las lipoproteínas c-VLDL y de prolactina, mientras que aumentó los niveles de c-HDL y de leptina en los pacientes con DM2.

El tratamiento con $ZnSO_4$ incrementó la concentración sérica de androstenediona, testosterona total, testosterona libre y dihidrotestosterona, acción anticipatoria para disminuir la posibilidad de que estos pacientes presenten disfunción eréctil, la cual se observa en algún período de la vida de los individuos con DM2, aspecto que no fue objetivo del estudio.

12. PERSPECTIVAS.

Los resultados obtenidos en este trabajo, sugieren la necesidad de realizar un mayor número de estudios clínicos utilizando el tratamiento con $ZnSO_4$, en pacientes con DM2 para poder investigar sus efectos en grupos especiales; el aplicar el esquema de tratamiento cruzado doble ciego, en aquellos que presentan al menos una complicación, les permitiría potencialmente un efecto benéfico.

Es necesario hacer más estudios que demuestren el efecto de esta sal, tanto en la disfunción eréctil, el tamaño de la próstata y en el incremento de la concentración de dihidrotestosterona en pacientes con DM2.

El uso en forma preventiva del tratamiento con $ZnSO_4$ en sujetos con factores de riesgo para desarrollar DM2 y que cursen con niveles séricos bajos en zinc, necesita ser estudiado.

Hace falta conocer los efectos del sulfato de zinc en poblaciones con síndrome cardiometabólico.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Abdel-Mageed AB, Oehme FW. A review of the biochemical roles, toxicity and interactions of zinc, copper and iron. I. Zinc. *Vet Hum Toxicol* 1990; (4): 32-39.

Abraham EC, Cameron BF, Abraham A, Stallings M. Glycosylated hemoglobins in heterozygotes and homozigotes for hemoglobin C with or without diabetes. *Clin Biochem Anal* 1984; 104 (4): 602-609.

Acoltzin C, Lezama Y. Lack of apolipoprotein A1 in patients recovering from myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66 (2): 123-124.

Acoltzin-Vidal C, Maldonado Villaseñor I, Rodríguez –Cisneros L, Muñiz-Murguía JJ. Densidad vascular disminuida en la pared de la aorta. Característica morfológica y funcional de la aterosclerosis. *Arch Cardiol Mex* 2004; (1):176-180.

ADA. American Diabetes Association. Diabetes mellitus and exercise: position statement. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 804-805.

ADA. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27 (Suppl 1): S5-S10.

ADA. American Diabetes Association, American College of Physicians, American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy, clinical guidelines. *Ophthalmology* 1992; 99(1): 1626-1628.

ADA. American Diabetes Association. Therapy for Diabetes mellitus and related disorders. Third edition. USA Clinical Education Series. 1998. p 635-712.

ADA. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): S4-S36.

ADA. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl 1): S4-S41.

Aguilar CA. Dislipidemia en diabetes: tratamiento. En: Alpizar SM Guía para el manejo integral del paciente diabético. Primera edición. Editorial “El Manual Moderno”. México. 2001. p 88-90.

Aguilar MA, Pomar I, Partida-Hernández G, Fernández A, Piña C. A cytotoxicity test of Zinalco™. En: Torres-Villaseñor G, Yao Hua Zhu and Piña Barba C editors. *Advances in Science, Technology and Applications of Zn-Al alloys*. UNAM. México 1994. p 201-203.

Aguilar SAC, Gómez PJF, Lerman GI, Vázquez Ch C, Pérez MO, Posadas RC. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. *Rev End Nutr* 2004; 12 (1): 7-41.

Aguilar YA, Hess MMI, Sánchez ZP, Rodríguez GR, Rodríguez GLM. Marcadores de riesgo cardiovascular en médicos internos de pregrado. Rev Fac Med UNAM 2007; 50 (1): 6-9.

Alcalá RJ, González GR. Enfermedad cerebrovascular, epidemiología y prevención. Rev Fac Med UNAM 2007; 50 (1): 36-39.

ALD. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Control clínico y metabólico de la DM2. Rev Asoc Latinoam Diab 2000; Suppl 1, ed. Extraordinaria. p. 18-36.

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52 (5): 1210-1214.

Allain CA. Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin Chem 1974; 20 (1):464- 470.

Alpízar Salazar Melchor. Enfermedad cardiovascular y diabetes. En: Guía para el manejo integral del paciente diabético. Serie Fascicular. Editorial El Manual Moderno, México.; 2001. p 107-109.

AMA. American Medical Association . The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997;157(1): 2413-2445.

AMADFN. American Medical Association Department of Foods and Nutrition. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by an expert panel. JAMA 1979; 241(1): 2051-2054.

Amador ROL, Legorreta-Soberanis J. Distribución de grasa corporal en diabéticos tipo 2, como factor de riesgo cardiovascular. Rev Med IMSS 2005; 43 (3):199-204.

Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of age. Proc Natl Acad Sci 1993; 90(1): 715-722.

Anderson AR, Roussel AM, Zouari N, Mahjoub S, Matheau JM and Kerkeni A. Potential antioxidant effects of zinc and chromium supplementation in people with type 2 diabetes mellitus. J Am Col Nutr 2001; 20 (3): 212-218.

Anderson HJ, Koivisto AV. Estudios clínicos con insulina LISPRO. Drugs of today 1998; 34 (Supl 6): 35-48.

Ando S, Rubens R, Rottiers R. Androgen plasma levels in male diabetics. J Endocrinol Invest 1984; 7(1): 21-24.

Antman EN, Braunwald E. Infarto agudo al miocardio. En: Harrison, editores. Principios de Medicina Interna. 14 edición. McGraw-Hill Interamericana. México. 1988. p1543-1544.

Arenas MH, Gutiérrez JL, López NJ. Los oligoelementos en la nutrición artificial. En: Villasán A, editor. Nutrición enteral y parenteral. Primera edición. McGraw-Hill Interamericana. México. 1993. p 75-76.

Armitage P, Berry G. Capítulo 8. Otros diseños experimentales. En: Estadística para la investigación Biomédica. Tercera edición. Harcourt Brace de España. 1997. p 224-267.

Arreola F, Paniagua R, Herrera J, Díaz S, Mondragón L, Bermúdez JA, Pérez E, Villalpando S. Low plasma zinc and androgen in insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Androl 1986; 16(1): 151-154.

Arreola F, Flores S, Junco E, Mondragón L, Díaz-Bensussen S, Pérez-Pastén E, Partida-Hernández G. Effect of zinc on somatomedin-C concentration in insulin-dependent diabetic children. Diabetes 1989; 38 (Suppl 2): 124-A.

Arreola F, Licea M, Mondragón L, Partida-Hernández G, Díaz-Bensussen S, Pérez-Pastén E, Junco E. Thyroid function in insulin-dependent diabetic children under zinc replacement. Diabetes 1990; 39 (Suppl 1): 295-A

Arreola F, Paniagua R, Díaz-Bensussen S, Urquieta B, López-Montaña E, Partida-Hernández G, Villalpando S. Bone mineral content, 25-hydroxycalciferol and zinc serum levels in insulin-dependent (type 1) diabetic patients. Arch Invest Med 1990; 21(1): 195-199.

Arreola F, Herrera R, Junco E, Díaz-Bensussen S, Pérez-Pastén E, Partida-Hernández G. Effect of zinc replacement on gonadal function type 1 diabetes mellitus. Diabetes 1991; 40 (Suppl 1): 490-A

Arreola F, Flores S, Junco E, Mondragón L, Díaz S, Mendoza F, Partida-Hernández G. Efecto del zinc sobre somatomedina-C y velocidad de crecimiento en niños con diabetes mellitus tipo 1. Bol Med Hosp Infant Mex 1992; 49 (10): 708-709.

Arreola F, Paniagua R, Pérez A, Díaz S, Junco E, Villalpando S, Exaire E. Effect of zinc treatment on serum thyroid hormones in uremic patients under peritoneal dialysis. Horm Metab Res 1993; 25 (10): 539-542.

Arreola F, Fiorelli Rodríguez FS, Partida-Hernández G. Capítulo 7. Diabetes mellitus y embarazo. En: Islas AS y Revilla-Monsalve C. Diabetes mellitus. Tercera edición. McGraw-Hill Interamericana México. 2005. p 137-157.

Arroyo P, Loria A, Fernández V, Flegal KM, Kuri-Morales P, Olaiz G. Prevalence of pre-obesity and obesity in urban adult Mexicans in comparison with other large surveys. Obesity Res 2002; 8(2): 179-185.

Aubert ML, Pierroz DD, Gruaz NM, D'Alleves V, Vuagnat BA, Pralong FP, Blum WF, Sizonenko PC. Metabolic control of sexual function and growth: role of neuropeptide Y and leptin. Mol Cell Endocrinol 1998; 140 (1-2): 107-113.

- Auwers J, Staels B. Leptin. *The Lancet* 1998; 351(1): 737-742.
- Bachorick SP, Levy IR, Rifkin MB. Lípidos y dislipoproteinemia. En: Henry BJ editor. *Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio*. Novena edición. Masson-Salvat Medicina 1997. p 195-221.
- Bailey CJ. Biguanidas y DMNID. *Diabetes Care*, 1992; 15 (6): 755 – 772.
- Bakhtin M. *The dialogic imagination*. Austin Texas: University of Texas Press; 1981. p 3-10.
- Bakker JA. Detection of microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999; 22 (2): 307-313.
- Bales CW, DiSilvestro RA, Kurrie KL, Plaisted CS, Joung H, Galanos AN, Lin PH. Marginal deficiency in older adults: responsiveness of zinc status indicators. *J Am Coll Nutr* 1994; 13(1): 455-462.
- Baron BR. Anomalías de los lípidos. En: Tierney ML Jr, McPhee JS, Papadakis AM, editores. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 37a edición. Editorial El Manual Moderno, SA de CV. México; 2002. p 1217-1230.
- Bastarrachea AR, Laviada-Molina H, Vázquez-Chávez C. Análisis crítico de los nuevos criterios que sustentan el diagnóstico de pre-diabetes. *Rev End Nutr* 2004; 12(2): 90-96.
- Baumgartner TG. Trace elements in clinical nutrition. *NCP* 1993; 8(6): 251-263.
- Beatty DR. Conceptos, Instrumentación y Técnicas de Espectrofotometría por Absorción Atómica. Editorial Perkin Elmer. México. 1995. p 7-13, 37.
- Bermúdez JA, Paniagua R, Arreola F, Herrera J, Pérez A, Díaz S, Mondragón L, Villalpando S, Exaire E. Endocrine profile, in patients with chronic renal failure under zinc replacement. *Arch Androl* 1982; 9(1): 167-169.
- Bertholf RL. Zinc. In: Saller HG, Sigel H, editors. *Handbook on toxicity of inorganic compounds*. New York: Marcel Dekker, 1988. p 364-365.
- Birmingham CL, Goldner EM, Bakan R. Controlled trial of zinc supplementation in anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. 1994; 15(1): 251-255.
- Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(1): 476S-479S.
- Black RE. Zinc deficiency, infections disease and mortality in the developing world. *J Nutr* 2003; 133(Suppl): 1485S-1489S.

Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(1): 3419-3423.

Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA. Zinc and immunocompetence in elderly people: effects of zinc supplementation for 3 months. *Am F Clin Nutr* 1988; 48(1):665-663.

Boosalis MG, Stuart MA, McClain CJ. Zinc metabolism in the elderly. In: Morley JE, Glick Z, Rubenstein LZ editors. *Geriatric Nutrition*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p 115-121.

Boosalis MG. Micronutrientos. En: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition editor. *Ciencia y práctica del apoyo nutricional. Programa de estudio basado en casos clínicos. Edición en Español.* Editorial Intersistemas, SA de CV. México. 2006. Vol. 1. p 85-106.

Botello Lima Jorge. Niveles séricos de zinc y lípidos en pacientes con diabetes tipo 1. Tesis de Especialidad en Pediatría Médica. Universidad Nacional Autónoma de México. 1991.

Boquist L, Falkmer S, Havu N, Pihl E. Insulin biosynthesis, storage and secretion: pancreatic islet cells and islet cells. *Lakartidningen.* 1968; 35(1): 3603-3607.

Boyer B, Valles AM, Edme N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions. *Biochem Pharmacol* 2000; 60(1): 1091-1092.

Bray AG. Eficacia y seguridad de las intervenciones farmacológicas en el paciente con sobrepeso. En: Fletcher FG, Grundy MS and Hayman L editors. *Obesidad: Impacto en la enfermedad cardiovascular.* American Heart Association. España. 2002. p 179-194.

Bray AG. Diagnóstico contemporáneo y tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico. Tercera edición. *Handbooks in Health Care Co.* USA. 2006. p 9, 73.

Broun ER, Greist A, Tricot G, Hoffman R. Excessive zinc ingestion-a reversible cause of sideroblastic anemia and bone marrow depression. *JAMA* 1990; 264(1): 1441-1443.

Brownlie M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Ann Rev Biochem* 1981; 50(1): 385-432.

Bunce GE. Zinc in endocrine function. In: Mills CF, editors. *Zinc in human biology.* London: International Life Sciences Institute. 1989. p 249-258.

Burns TW, Klachko DM. Páncreas endocrino. En: *Fisiopatología Clínica de Sodeman.* 7^a Edición. Editorial Interamericana. México. 1988. p 1069-1070.

Butrimovitz GP, Purdy WC. The determination of zinc in blood plasma by Atomic Absorption Spectrometry. *Anal Chim Acta* 1977; 94(1): 63-68.

Cailleba A, Moinade S, Gaillard G, Boucher D. Pituitary-gonadal function in male diabetic patients. *Nouv Presse Med* 1982; 11(1): 1375-1377.

Calles-Escandón J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction. *Endocrine Reviews*. 2001; 2(1): 36-52.

Campbell KR, White RJ. Medications for the Treatment of Diabetes. American Diabetes Association editors. First edition. Canada. 2000. p 44-55, 87-112.

Cárabez TA. Metabolismo de los carbohidratos. En: Laguna J, Piña E. *Bioquímica de Laguna*. 5ª. Edición. Editorial "El Manual Moderno" 2001. p 361.

Carey DC. Abdominal obesity. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9(1): 35-40.

Caro JF, Sinha MK, Kolaczinski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45(1): 1455-1462.

CEDF. IMSS Comité de Educación en Diabetes Fundación, A.C. El papel del derechohabiente en la prevención y control de la diabetes mellitus. *Rev Med Inst Seguro Soc* 2007; 45 (2): 101-103.

51ª Sesión Científica Anual del American College of Cardiology Foundation. Atlanta, GA. Editorial Intersistemas, S.A. de C.V. México. 2003. p 1- 90.

Clark A, de Koning EJ, Hattersley AT, Hansen BC, Yajnik CS, Poulton J. Pancreatic pathology in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 (Suppl 1): S39-S47.

Colagiuri S, Borch-Johnsen K, Glümer C, Vistisen D. There really is an epidemic of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48 (8): 1459-1463.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKnee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334(1): 292-295.

Constantinidis J. Alzheimer's disease: the zinc theory. *Encephale* 1990; 16(1): 231-239.

Cousins RJ. Chapter 29. Zinc. In: Ziegler EE and Filer LJ editors. *Present knowledge in nutrition*. Washington, D.C. ILSI Press; 1996. p 293-306.

Cuéllar A, Frenk S. Metabolismo de los oligoelementos en niños sanos y enfermos. Parte I. Condición de salud. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1992; 49 (11): 721-729.

Cunningham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent Diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism* 1994; 43(1): 1558-1562.

Cunningham SK, McKenna TJ. Evaluation of an immunoassay for plasma sex hormone-binding globulin: comparison with steroid binding assay under physiological and pathological conditions. *Ann Clin Biochem* 1988; 25(1): 360-366.

Chance ER, Frank HB, Radziuk MJ, DiMarchi DR. Descubrimiento y desarrollo de la insulina LISPRO. *Drugs of today* 1998; 34 (Suppl 6): 1-9.

Chau LY. Iron and atherosclerosis. *Proc Natl Sci Counc Repub China* 2000; 24(4): 151-155.

Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes . *J Am Coll Nutr* 1998; 17(2):109-115.

Chen MD, Lin PY, Chen PS, Cheng V, Lin WH. Zinc attenuation of GDP binding to brown adipocytes mitochondria in genetically obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res* 1997; 57 (2): 139-145.

Chevenne D, Letaille A, Trivin E, Porquet D. Effect of hemolysis on the concentration of insulin in serum determined by RIA and IRMA. *Clin Chem* 1998; 44(1): 354-356.

Chris L: *Fundamentos de Estadística enfoque no paramétrico para ciencias sociales*. Editorial Limusa, México. 1983. p 112-120.

Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996; 45(1): 695-698.

Dagogo-Jack S. Regulation and possible significance of leptin in humans: leptin health and disease. *Diabetes Reviews*. 1999; 1 (7): 23-38.

Daniel WW. *Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud*. Tercera edición. Editorial Limusa. México 1996. p 17-68, 171-243, 453-537, 697-761.

DeNigris F, Lerman LO, Condorelli M. Oxidation-sensitive transcription factors and molecular mechanisms in the arterial wall. *Antioxid Redox Signal* 2001 Dec; 3 (6): 1119 – 1130.

Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under recognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med* 1993; 153(1): 1093-1103.

DCCT. Diabetes Control and Complications Trial Research Group . The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-

term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329(1):977-986.

DPP. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002; 346 (6): 393-403.

DiSilvestro AR. Zinc in relation to diabetes and oxidative disease. J Nutr 2000; 130(1): 1509S-1511S.

Dumbar RL, Rader DJ. Demistifying triglycerides: a practical approach for the clinician. Clin J Med 2005; 8(1): 661-680.

Eisenberg L. Disease and illness: distinctions between professional and popular ideas of sickness. Cult Med Psychiatry 1977; 1(1): 9-23.

Ekin S, Mert N, Gunduz H, Meral I. Serum sialic levels and selected mineral status in patients with type 2 diabetes mellitus. Biol Trace Elem Res 2003; 94 (3): 193-201.

ECDC. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160-3167.

EMA. Entidad Mexicana de Acreditación, A.C. Cuestionario para la Autoevaluación de cumplimiento de Laboratorios de Prueba y/o Calibración con la Norma NMX-EC-17025-INMC. 2000. p 12-25.

Emdin SO, Dodson GG, Cutfield JM, Cutfield SM. Role of zinc in insulin biosynthesis. Some possible zinc-insulin interactions in the pancreatic beta-cell. Diabetologia 1980; 19(3): 174-182.

ENEC. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Secretaría de Salud. México: Ssa; 1995. p 1-127.

ENEC. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Secretaría de Salud. México: Ssa. 2001. p 1-225.

Eriksson JW, Lindmark S, Eliasson B, Jansson P-A. Are sex hormones and leptin involved in the pathogenesis of type 2 diabetes? Diabetes 1999; 48 (Suppl 1): A-203.

Fagot-Campagna A, Knowler WC, Narayan KM, Hanson RL, Saadine J and Howard BV. HDL cholesterol subfractions and risk of developing type 2 diabetes among Pima Indians. Diabetes Care. 1999; 22(2): 271-274.

Falchuk KH. Alteraciones de los oligoelementos. En: Harrison, editor. Principios de Medicina Interna. 14^{ava} edición. McGraw-Hill Interamericana. 1998. p 556-559.

Faure P, Benhamou PY, Perard A, Halimi S, Rousset AM . Lipidperoxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49(1): 282-288.

Fernández-Avilés F. Infarto agudo de miocardio. En: *Medicina Interna*. Rodés TJ y Guardia MJ. Masson, S.A. España. 1997. p 1001-1005.

FDPSG. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344 (18): 1343-1350.

Filteau SM, Woodward B. The effect of severe protein deficiency on serum zinc concentration of mice fed a requirement level or a very high level of dietary zinc. *J Nutr* 1982; 12 (10): 1974-1977.

Fischer PWF, Giroux A, Labbe MR. Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40(1): 743-746.

Flier SJ. Clinical review 94. What's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol and Metab* 1998; 83 (5): 1407-1413.

Floersheim GL, Lais E. Lack of effect of oral zinc sulfate on wound healing in leg ulcer (English abstract). *Schweiz Med Wochenschr*. 1980; 110(5): 1138-1145.

Fluck CE, Kuhlmann BV, Mullis PE. Insulin increases serum leptin concentrations in children and adolescents with newly diagnosed type 1 Diabetes mellitus with and without ketoacidosis. *Diabetologia* 1999; 42 (9): 1067-1070.

Fosmire G. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr*. 1990; 51(2): 225-227.

Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982; 28(1): 2077-2080.

Frenk S. Significación nutricional de algunos oligoelementos. *Gac Med Mex* 1988; 124 (2): 1-6.

Friedewald WT, Levy IR, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(1): 499-589.

Gaddis GM, Gaddis ML: Introduction to biostatistics: Part 3, sensitivity, specificity, predictive value, and hypothesis testing. *Ann Emerg Med* May 1990; 19 (1): 591-597.

Gallagher D, Visser M, Sepulveda D. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol* 1996; 143(1): 228,239-240.

Gallagher D. Recommendations about body fat and BMI. *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (1): 256-310.

Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13 (1): 153-169.

Gaytán-Hernández AI, García de Alba-García JE. El significado de la diabetes mellitus tipo 2 desde la perspectiva del paciente. *Rev Med IMSS*. 2006; 44(2): 113-120.

Geldszus R, Mayr B, Horn R, Geithovell F, von zur Muhlen A, Brabant G. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *Eur J Endocrinol* 1996; 135 (1): 659-662.

Gispert C, Gay J y Vidal JA Química. En: *Enciclopedia General para la Enseñanza*. Editorial Océano. España. 2003. Volumen 2. p 1021, 1085.

Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1761-1773.

Gómez-García A, Magaña GP. Papel del cromo y del zinc en el metabolismo de la insulina. *Rev Med IMSS* 2004; 42 (4): 347-352.

González-Lara CD, Arias-Gómez J. Valor del análisis de un indicador médico. *Rev Med IMSS* 2006; 44(3): 193-194.

González VME, González VC, Arredondo PB. Diabetes retinopathy in Mexico. Prevalence and clinical characteristics. *Arch Med Res* 1994; 24(1): 355-359.

González VME, González VC. Capítulo 18. Retinopatía diabética. En: Islas AS y Revilla-Monsalve C. *Diabetes mellitus*. Tercera edición. McGraw-Hill Interamericana México. 2005. p 309-380.

Gotto MA, Assanam G. Lípidos sanguíneos y enfermedad coronaria. En: *International Lipid Information Bureau . The ILIB Lipid Handbook for clinical practice*. Waverly Hispanica, S.A. editorial. Argentina. 1998. p 6, 12, 15.

Gray DS. Diagnosis and prevalence of obesity. *Med Clin N Am* 1989; 73: 1-10.

Green BS, Salkind JN, Akey MT. Paired-Samples T Test. The Pearson Product-Moment Correlation Coefficient. In: *Using SPSS for Windows. Analyzing and Understanding Data*. Second Edition. Prentice Hall, Upper Saddle River. New Jersey; 2000. p 143-156, 234-242.

Greger JL. Mineral bioavailability/new concepts. *Nutr Today* 1987; 22(1): 4-9.

Greger JL. Potential for trace mineral deficiencies and toxicities in the elderly. In: Bales CW, editor. *Mineral homeostasis in the elderly. Current topics in nutrition and disease*. Maecel Dekker. New York 1989. p 171-200.

Grimm RH Jr, Flack JM, Grandits GA. For the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) Research Group. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996; 275(2): 1549-1556.

Groff JL, Grooper SS. Microminerals. En: Groff JL, Grooper SS editors. *Advanced nutrition and human metabolism*. Third edition. Belmont CA. Wadsworth/Thomson Learning, 2000. p 401-469.

Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, Jansen H, van Tol A, van Ramshorst E, Chin-On S, Hofman A, Cresswell SR, Havekes L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(2): 653-662.

Gross LJ, De Azevedo JM, Silveiro PS. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 38 (1): 176-188.

Grundy SM. ¿Es la resistencia a la insulina un factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria? En: Fletcher GF, Grundy SM, Hayman L. *Obesidad: Impacto en la enfermedad cardiovascular*. Segunda Edición España Medical Trends, 2002. p 99-112

Guía diagnóstico terapéutica. IMSS La diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med IMSS* 1997; 35(5): 353-368.

Guía para la Prevención, Promoción de la Salud y Tratamiento de la Obesidad. Abbott Laboratorios. 2002. p 1-250.

Guyton AC. Metabolismo de los lípidos. En: Guyton AC. *Tratado de Fisiología Médica*. 6ª edición. Nueva Editorial Interamericana SA de CV. México. 1984. p 1005-1017.

Haffner SM. A Prospective Analysis of the HOMA Model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes* 1996; 19: (10): 1138-1141.

Haffner SM. Impaired glucose tolerance, insulin resistance and cardiovascular disease. *Diabetic Medicine* 1997; 14(Suppl): S14-S18.

Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; (Suppl 24): S56.

Haglund B, Rickenberg K, Selmus OG. Evidence of a relationship between Childhood-onset type I diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes care* 1996; 19(1): 873-875.

Hambidge M, Cousins JR, Costello BR. Introduction. In Zinc and Health current status and future directions. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl): 1341S- 1343S.

Hambidge M. Human Zinc Deficiency. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl): 1344S – 1349S.

Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia as a risk factor for developing benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2001; 39(1): 151-160.

Hammond G, Longley MS, Robinson PA. A liquid-phase immunoradiometric assay (IRMA) for sex hormone binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem* 1985; 23(1): 451-460.

Hanley D. Determining the appropriateness of selected surgical and medical management options in recurrent stroke prevention: a guideline for primary care physicians from the National Stroke Association work group on recurrent stroke prevention. *J Stroke Cerebrovas Dis* 2004; 13 (5): 196-207.

Hartoma TR, Sotaniemi EA, Mattanen J. Effect of zinc on some biochemical indice of metabolism. *Nutr Metab* 1979; 23 (4): 294-300.

Hass V, Onur S, Paul T, Nutzinger DO, Bosy-Westphal A, Haver M, Brabant G, Klein H, Muller MJ. Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(1): 889-892.

Heberhardt SM, Flegal MK. Assessing the utility of glycated hemoglobin. *Diabetes Care* 1998; 21 (9): 1578-1579.

Henkin Y, Kreisberg AR. Dislipidemia. En Lebovitz EH, DeFronzo AR Editors. *Tratamiento de la Diabetes mellitus y sus complicaciones*. Segunda edición. American Diabetes Association 1994. p 179-189.

Herrera E, Lasunción MA. Metabolismo de lipoproteínas. En: Herrera E editor. *Elementos de bioquímica*. México. Interamericana-McGraw Hill, 1993. p 583-617.

Hicks JJ, Torres-Ramos DY, Sierra-Vargas PM. Estrés oxidante. Concepto y clasificación. *Rev Endocrinol Nutr* 2006; 14 (4): 223-226.

Hiss RG, Davis WK. Intensified Glycemic Control and Changes in Training and Continuing Education of Physicians. *Diab Rev* 1994; 2(3): 310-321.

Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 917-932.

Hollander AP, Blonde L, Rowe R, Mehta EA, Milburn LJ, Hershon SK, Chiasson JL, Levin RS. Eficacia y seguridad de la insulina inhalada (Exubera) comparado con tratamiento con insulina subcutánea en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes Care* 2004; 27 (10): 2356-2362.

Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* 1998; 76(1): 1405-1420.

Howard VB. Obesidad y metabolismo de las lipoproteínas: relación con la enfermedad cardiovascular. En: Fletcher FG, Grundy MS, Hayman L.

Obesidad: Impacto en la enfermedad cardiovascular. Segunda edición. Futura Publishing Company, Inc. España; 2002. p 87-97.

Howard VB, Davis MP, Pettitt DJ. Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima Indians. Distributions differing from those of Caucasians. *Circulation* 1983; 68(1):714-724.

Huber AM, Gershoff SN. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr* 1973; 103(1): 1739-1744.

Hunt J, Matthys L, Johnson L. Zinc absorption, mineral balance, and blood lipids in women consuming controlled lactoovo vegetarian and omnivorous diets for 8 weeks. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(1): 421-430.

Hunt JR. Bioavailability algorithms in setting of recommended dietary allowances: lessons from iron, applications to zinc. American Institute of Nutrition, Bethesda, MD 1996. p 382-396.

IMFNB. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Nutritional status during pregnancy and lactation. Washington, DC. National Academy Press, 1990. p 76-90.

IMSS. Investigación Clínica. Normas y procedimientos. México. 1978. p 31-33.

INEGI. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno Núm. 20. México; edición 2003. Año de publicación 2004. p 16, 31.

ILIB. International Lipid Information Bureau. In: The ILIB Lipid Handbook for clinical practice. Waverly Hispanica, S.A editorial. Argentina; 1998. p 26-50, 95, 103, 123-127, 137-141.

Islas AS, Lifshitz GA. Capítulo 7. Patogenia, cuadro clínico y diagnóstico de la diabetes tipo 2. En: Islas AS y Lifshitz A. Diabetes mellitus. Primera edición. Interamericana McGraw-Hill. México. 1993. p 67-70.

Islas AS, Lifshitz GA. Capítulo 6. Patogenia, cuadro clínico y diagnóstico de la diabetes tipo 2. En: Islas AS y Lifshitz GA. Diabetes mellitus. Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana México. 1999. p 71-108.

Islas AS. Capítulo 16. Introducción sobre las complicaciones crónicas. En: Islas AS y Lifshitz GA. Diabetes mellitus. Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana México. 1999. p 205-318.

Islas AS, Revilla MMC. Capítulo 31. Diabetes y dislipidemias. En: Islas AS y Lifshitz GA. Diabetes mellitus. Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana México; 1999. p 403-416.

Islas AS, Revilla MMC. Capítulo 1. Diabetes mellitus: concepto y nueva clasificación. En: Islas AS y Revilla-Monsalve C. Diabetes mellitus. Tercera edición. McGraw-Hill Interamericana México. 2005. p 3-64.

Islas AS, Revilla MMC. Capítulo 30. Diabetes y dislipidemias. En: Islas AS y Revilla-Monsalve C. Diabetes mellitus. Tercera edición. McGraw-Hill Interamericana México; 2005. p 484-499.

Ismail AAA. The role of testosterone measurements in the investigation of a androgen disorders. *Ann Clin Biochem* 1986; 23(1): 113-134.

Jabbar M, Zuhri-Yafi M, Larrea J. Insulin therapy for non diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Nutr* 1999; 17(1): 458-461.

Jackson RP, Wallis JE, Yeo WW, Ramsay EL. What number of patients is necessary to establish drug safety?. En: Nimmo WS and Tucker GT editors. *Clinical Measurement in Drug Evaluation*. First edition. John Wiley & Sons. Toronto 1995. p 251, 255.

Jaimes L, Cabrera-Wrooman A, Vilches A, Guzmán C, Camacho-Arroyo I. Péptidos anorexigénicos y su participación en la conducta alimentaria. *Rev Endocr y Nutr* 2005 13 (2): 67-74.

Jockenhovel F, Blum WF, Vogel E, Englaro P, Muller-Wieland D, Reinwein D, Rascher W, Krone W. Testosterone substitution normalizes elevated serum leptin levels in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 2510-2513.

Kaibara A, Moshlyedi A, Auffenberg T, Abouhamze A, Copeland EM, Kalra S, Moldawer LL. Leptin produces anorexia and weight loss without inducing an acute phase response or protein wasting. *Am J Physiol* 1998; 274 (Suppl): R1518-R1525.

Kaji M. Papel del zinc en la endocrinología pediátrica. División de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Infantil Shizuoka, Japón. 2002; 102 (1): 39-49.

Kaplan NM. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149(1): 1514-1520.

Kapoor D, Malkint CJ, Channert KS, Jones TH. Androgen insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 2005; 63(1): 239-242.

Keen CL, Hurley LS. Zinc and reproduction: effects of deficiency on foetal and postnatal development. In: Mills CF, ed. *Zinc in human biology*. London: International Life Sciences Institute, 1989. p 183-220.

King JC, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9):1414-1431.

King JC, Shames MD, Woodhouse RL. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000; 130(Suppl): 1360S-1366S.

King JC, Keen CL. Zinc. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Nutrición en salud y enfermedad*. Novena edición. McGraw-Hill Interamericana. Mexico. 2002. p 257- 276.

Klaus-Helge I, Lothar R. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2003; 133(1): 1452S-1456S.

Klein BE, Klein R, Moss SE. Mortality and hormone-related exposures in women with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(2): 248-252.

Klug A, Rhodes D. Zinc fingers: a novel protein motif for nucleic acid recognition. *Trends Biochem Sci* 1987; 14(1): 464-469.

Kobert SM, Makita Z, Firanek CA, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1): 588-591.

Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1): 4162-4165.

Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO: Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 17-20.

Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CDA, Schalkwijk GC, Tanaka S, Matsuzawa Y, Kobes S, Tataranni PA, Hanson LR, Knowler CW, Lindsay RS. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003; 26 (6): 1745-1751.

Kreewer A, Nedville R. The effects of estrogen and prolactin production on the benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2002; 42(1): 123-127.

Kroger Pharmacy and Health: Health Guide, 2005

<http://www.kroger.com/hn/Concern/Diabetes.htm>

Jul/07/2006

Kuller HL. Epidemiología de la obesidad en los adultos en relación con la enfermedad cardiovascular. En: Fletcher FG, Grundy MS, Hayman L. *Obesidad: Impacto en la enfermedad cardiovascular Segunda Edición España Medical Trends*, 2002. p 3-21.

Kynoch PAM, Lehman H. Rapid estimation (2 ½ hours) of glycosylated haemoglobin for routine purposes. *Lancet* 1977; 2(1): 16-20.

Lamm WL, Porias CH. La próstata como riesgo principal en la aplicación de un tratamiento hormonal sustitutivo. *Rev de Endocrinol y Nutr* 2007; 15(1): 19-26.

Larrañaga J, Carballo MJ, Rodríguez M, Fernández JA. Microminerales. En: *Dietética y Dietoterapia*. Primera edición. McGraw-Hill Interamericana. España. 1997. p 99,187.

Lebovitz EH. Tratamiento combinado de la hiperglucemia. En Lebovitz EH and DeFronzo AR editors. *American Diabetes Association* 1994. p 137-139.

Lee DY, Prasad AS, Hydrick-Adair C, Brewer G, Johnson PE. Homeostasis of zinc in marginal human zinc deficiency: role of absorption and endogenous excretion of zinc. *J Lab Clin Med* 1993; 122(1): 549-556.

Lerman I. Fisiopatología y tratamiento de las dislipidemias en la diabetes mellitus. *Rev Endocr Nutr* 1994; 1(4): 110-116.

Ley General de Salud. Cuadernos de Derecho. Editores ABZ. México. Volumen XXXVII No. 12 del 01 Junio 1997. p 1-50.

Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación 07 Febrero de 1984; p 11-12,19-20.

Li WW, Dammerman MM, Smith JD. Common genetic variation in the promoter of the human apo CIII gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1995; 96(2): 2601-2605.

Libby P. Atherosclerosis. En: Harrison, editores. *Principios de Medicina interna* 14 edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 1988. p 1536-1612.

Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000; 130(Suppl):1378S-1383S.

Lopes-Virella MF, Stone P, Ellis S, and Colwell JA. Cholesterol determination in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin Chem* 1977; 23(1): 882-886.

Luliano L. The oxidant stress hypothesis of atherogenesis. *Lipids* 2001; 36 (Suppl):S41-S44.

Luukkaa V. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(1): 3242-3246.

Macchi RL. Almacenamiento y Recuperación de Datos. Prueba de T. Análisis de la variancia. En: *Introducción a la Estadística en Ciencias de la Salud*. Primera edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina. 2001. p 13-18, 81-91, 93-104.

- Magrini G, Ebner JR, Burckhardt P, Felber JP. Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43(1): 944-947.
- Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(1): 1066-1070.
- Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FW, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, Brewer GJ. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr* 1998; 17 (3): 270-275.
- Marañés-Pallardo JP, Mubark A, Roldán-Pallarés M, Martín-Sánchez MD, Blanco-Alvarez J, Díaz-Pérez JA. Concepto en Atlas de la diabetes y sus complicaciones EOS EDIMSA TTDA. Colombia. 2003. p 1-21.
- Marschner I. Group experiments on the radioimmunological insulin determination. *Horm Metabol Res* 1974; 6(1): 293-296.
- Martin RJ, White BD, Hulsey MG. The regulation of body weight. *Am Scientist* 1991; 79(1): 528-541.
- Massie MB. Hipertensión Sistémica. En: Tierney ML Jr, McPhee JS, Papadakis M, editores. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 37a edición. Editorial El Manual Moderno, SA de CV. México. 2002. p 447-472.
- Mathews KC, Van Holde KE. *Bioquímica*. Segunda edición. McGraw-Hill Interamericana. 1999. p 13, 684-692.
- Matthew JO. Enfermedad cardiovascular y diabetes. En: Woodley M, Whelan A, *Terapéutica Médica*. 8ª edición Editorial Masson Salvat Medicina. 1993. p 477-486.
- Matthew JO. Alteraciones lipídicas. En: Woodley M, Whelan A, *Terapéutica Médica*. 8ª edición Editorial Masson Salvat Medicina. 1993. p 531-567.
- McCall KA, Huang Ch, Fierke CA. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J Nutr* 2000; 130(Suppl): 1437S-1446S.
- McCann D, Kirkish L. Evaluation of free testosterone in serum. *J Clin Immunoassay* 1985; 8(1): 234-236.
- McDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000; 130(Suppl): 1500S-1508S.
- Méndez DJ, Balderas GF, Revilla-Monsalve MC, Islas AS. Metabolismo de lípidos y lipoproteínas en la diabetes mellitus. *Rev Med IMSS Mex* 1995; 33(1): 101-106.

Méndez-Ramírez I, Namihira-Guerrero D, Moreno-Altamirano L, Sosa de Martínez C. Cap.1. Diferentes tipos de estudios. En: El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. Primera reimpresión, Editorial Trillas S.A. de C.V. México. 1993. p 25, 45, 79.

Mertz W, Abernathy CO, Olin SS. Risk assessment of essential elements. Washington, DC: ILSI Press, 1994. p. 81-90.

Mertz W. Risk assessment of essential trace elements: new approaches to assessing recommended dietary allowances and safety limits. *Nutr Rev* 1995; 53(1): 179-185.

Miles LEM, Lipschitz DA, Bieber CP, Cook JD. Measurement of serum ferritin by a 2-site immunoradiometric assay. *Analyt Biochem* 1974; 61(1): 209-224.

Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocrin Rev* 1988; 9(1): 295-318.

Misra M, Miller KK, Kuo K, Griffin K, Stewart V, Hunter E, Herzog DB, Klibanski A. Secretory dynamics of leptin in adolescents girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005. 81(1): 893-896.

Mkhail N, Triverdi K, Page C, Wali S, Cope D. Treatment of severe hypertriglyceridemia in non diabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med* 2005; 23(1): 415-417.

Mocchegiani E, Boemi M, Fumelli P, Fabris N. Zinc-dependent low thymic hormone level in type 1 diabetes. *Diabetes* 1989; 38(7): 932-937.

Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Panahloo A, Goodrick S, Coppack SW, Yudkin JS. Relationships between plasma leptin and insulin concentrations, but not insulin resistance, in non-insulin-dependent (type2) diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997; 14 (5): 376-380.

Montaño GA. Estadística. Editorial Pac, S.A. de C.V. México 1992. p 63-70.

Mooradin DA, Failla M, Hoogwer B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J. Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17 (5): 464-479.

Morley JE, Perry HM III. The management of diabetes mellitus in older individuals. *Drugs* 1991; 41(3): 548-565.

Morley JE, Kaiser FE. Hypogonadism in the elderly male. *Adv Endocrinol Metab* 1993; 4(1): 241-262.

Morley JE. Sex Hormones and diabetes. *Diabetes Reviews* 1998; 6(1): 6-15.

NAS. National Academy of Sciences. Recommended Dietary Allowances. 10th ed., Washington,DC. National Academy Press, 1989. p 1-7.

NASPN. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition formulations. J Parenteral Enteral Nutr 1998; 22(1): 49-66.

National Cholesterol Education Program Expert Panel: Summary of the second report of the NCEP expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol (adult treatment panel III). JAMA 1993; 209(4): 3015-3023.

NDDG. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28(5): 1039-1041.

Neaves WB, Johnson L. Leydig cell numbers, daily sperm production, and serum gonadotropin levels in the aging male. J Clin Endocrinol Metab 1984; 55(4): 756-763.

Neubauer B, Bisser T. Antagonism of androgen and estrogen effects in the guinea pig seminal vesicle, epithelium and fibromuscular stroma. Prostate 1989; 15(2): 273-286.

Nielsen FH. Ultratrace elements in nutrition. Ann Rev Nutr 1984; 4(1): 21-41.

Nieschlag E. Investigation, treatment and monitoring of late onset hypogonadism in males ISA ISSAM and EUA recommendations. Int Journ of Andrology 2005; 28(1): 125-127.

NOM-015-SSA2-1994. Norma Oficial Mexicana Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria a la salud. Diario Oficial de la Federación 26 Abril 1994. p 1-9.

NOM-015-SSA-1994. Norma Oficial Mexicana Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. Diario Oficial de la Federación 18 enero del 2001. p 3-5.

NOM-174-SSA1-1998. Norma Oficial Mexicana. Para el Manejo integral de la obesidad. Diario Oficial de la Federación 12 Abril 2000. p 27-33.

NOM-037-SSA2-2002. Norma Oficial Mexicana. Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Diario Oficial de la Federación. 2003. p 1-15.

NRC. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. 10th edition. Washington, DC. National Academy Press. 1989. p 83, 95.

Nuttall QF. Comparison of percent total GHb with percent HbA1c in people with and without know diabetes. Diabetes Care 1998; 21(9): 1475-1480.

O'Connell BS. Selected vitamins and minerals in the management of diabetes. Diabetes Spectrum 2001; 14(3): 133-148.

O'Dell BL. Role of zinc in plasma membrane function. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl): 1432S-1436S.

Odell WD. Radioimmunoassay for luteinizing hormone in human plasma or serum. *J Clin Invest* 1967; 46 (2): 248-250.

Odell WD. Radioimmunoassay for human follicle-stimulating hormone: physiological studies. *J Clin Invest* 1968; 47(9): 2551-2562.

Olivares-Corichi MI, Medina-Navarro R, Torres-Ramos DY, Montes-Cortés HD. Daño a proteínas por estrés oxidante: Lipoproteína de baja densidad e insulina. *Rev de Endocril y Nutr* 2006; 14 (4): 237- 240.

Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P, Wagner AJ, DePaoli AM, Reitman ML, Taylor SI, Gorden P, Garg A. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346(4): 570-578.

Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(9): 3909-3913.

Paniagua R, Arreola F, Herrera J, Pérez A, Díaz S, Mondragón L, Sereno O, Bermúdez JA, Exaire E, Villalpando S. Impaired androgen synthesis in uremic patients. Evidence of enzymatic blockage and a possible role of zinc. *Rev Invest Clin* 1981; 33(1): 14-21.

Paniagua R, Arreola F, Herrera J, Pérez A, Díaz S, Mondragón L, Sereno O, Villalpando S, Exaire E, Bermúdez JA. Zinc, prolactin, gonadotropins, and androgen levels in uremic men. *Arch of Androl* 1982; 8(2): 271-275.

Pamplona R. El poder medicinal de los alimentos. Editorial Safeliz, S.L. Primera edición. España. 2003. p 17, 68, 204.

Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30(1):123-131.

Partida-Hernández G, Gómez-García A, Arreola F. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el embarazo. *Ginecol Obstetr Mex* 2000; 65(2): 478-481.

Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto MA Jr, Pastch W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in tehe postprandial state. *Arterioescler Thromb* 1992; 12(4): 1336-1345.

Peña M, Bacallao J. La obesidad y sus tendencias en la Región. *Pan Am J Public Health* 2001; 10(2): 75-78.

Pérez-Pastén E. Guía para el paciente y el educador en diabetes. Cuarta edición. Editorial Intersistemas. México. 2003. p 61, 96, 124, 157, 164, 204.

Pérez SLP. Editorial. Enero-Marzo. *Rev de Endocr y Nutr* 2007; 15 (1): 6-18.

Perkin-Elmer Atomic Absorption Spectrophotometry. International Handbook. USA. 1975. p 8, 19, 38, 41, 45, 48.

Petersen KF, Oral EA, Dufour S, Befroy D, Ariyan C, Yu C, Cline GW, DePaoli AM, Taylor SI, Gorden P, Shulman GI. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002; 109(1): 1345-1350.

Planas Vilá R, Doménech Morral E. Enfermedades hepáticas de origen hereditario. En: Rodés Teixidor J and Guardia Massó J. Edit. Medicina Interna. Tomo I. Masson, S.A. 1997. p 1584-1597.

Plourde G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Family Practice* 2002; 3(1): 18-20.

Podrez EA. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 15-Jun-2000; 28 (12): 1717-1725.

Porias CLH, Lamm WL. Terapia sustitutiva con testosterona en el varón durante el envejecimiento. *Rev de Endocr y Nutr* 2007; 15 (1): 8-18.

Porsch-Ozcurumez M, Langmann T, Heimerl S, Borsukova H, Kaminski WE, Drobnik W, Honer C, Schumacher C, Schmitz G. The zinc finger protein 202 (ZNF202) is a transcriptional repressor of ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) and ABCG1 gene expression and a modulator of cellular lipid efflux. *J Biol Chem* 2001 Apr 13; 276 (15): 12427-12433.

Posadas C, Lerman I. Epidemiología de los trastornos en el metabolismo de los lípidos del paciente con diabetes mellitus. *Rev Endocr Nutr* 1993; 10(3): 63-68.

Putz Z. A selective radioimmunoassay of androstenedione in plasma and saliva. *J Clin Biochem* 1982; 20(2): 761-764.

Qiong Wang, Chen Bing, Kamal Al-Barazonji, Danuta E. Mossakowaska, Xin-Min Wang, Mc Bay LD. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes* 1997; 46 (3): 335-341.

Rader JD, Davidson HM, Caplan JR and Pears SJ. Lipid and apolipoprotein ratios: association with coronary artery disease and effects of Rosuvastatin compared with Atorvastatin, Pravastatin, and Simvastatin. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 20C-24C.

Ravussin E, Gautier JF. Metabolic predictors of weight gain. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl 1): 37-41.

Reiser S, Powell A, Yang CY, Canary JJ. Effect of copper intake on blood cholesterol and its lipoprotein distribution in men. *Nutr Rep Int* 1987; 36(2): 641-649.

Relea P, Revilla M, Ripoll E. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type- I osteoporosis. *Age Ageing* 1995; 24(1): 303-307.

Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl) Health Module: S5-S20.

Reyes AJ, Leary WP, Luchett CJ. Diuretics and zinc. *S Afr Med J* 1982; 6(1): 73-75.

Rhodes D, Klug A. Zinc fingers. *Sci Am* 1993; 268(1): 56-65.

Rodger RS, Snerdon WL, Watson MJ. Zinc deficiency and hyperprolataemia are not reversible causes of sexual dysfunction in uraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1989; 4(2): 888-892.

Román-Ramos R, Flores-Sáenz JL, Partida-Hernández G, Lara-Lemus A, Alarcón-Aguilar F. Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants. *Arch Invest Med. Mexico*. 1991; 22(1): 87-93

Ronette RB, Bialostosky K, Kennedy-Stephenson J, Mc Dowell AM, Bethene ER, Wright DJ. Zinc intake of the U.S. population: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994. *J Nutr* 2000; (Suppl): 1367S-1373S.

Rosado JL. Deficiencia de zinc y sus implicaciones funcionales. *Salud Pública de México*. 1998; 40(1): 181-188.

Rosensten E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Ediciones PLM. 39ª. Edición. México. 1993. p 43, 46.

Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolindre B, Gerber Ra. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1318-1323.

Roskoski R. *Bioquímica*. McGraw-Hill Interamericana. First edition. Healthcare Group. México. 1998. p 6, 52, 77, 516.

Rosner B. Section 9.7 The cross-over design. In: *Fundamentals of biostatistics*. Fourth edition. Belmont, Duxbury Press. 1995. p 299-344.

Ruiz C, Alegría A, Barbera R, Farre R, Lagarda J. Selenium, zinc and copper in plasma of patients with type 1 diabetes mellitus in different metabolic control states. *J Trace Elem Med Biol* 1998; 12 (2): 91-95.

Rumley AG, Carlton G, Small M. Within-clinic glycosylated haemoglobin measurement. *Diabetic Med* 1990; 7(2): 838-840.

Salazar-Vázquez B, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero E. Factores bioquímicos asociados a riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev Med IMSS* 2005; 43(4): 299-303.

Salhanick AI, Schwartz SI, Amatruda JM. Insulin inhibits apolipoprotein B secretion in isolated human hepatocytes. *Metabolism* 1991; 40(2): 275-279.

Salve MML, Amich S, Prieto MS, Amich OS. *Manual de Laboratorio Clínico Básico. Bioquímica.* McGraw- Hill Interamericana. Colombia. 2001. p 124-125.

Sandstead HH. Zinc nutrition in the United States. *Am J Clin Nutr* 1973; 26(9): 1251-1260.

Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(Suppl 3): 62-65.

Sandstead HH, Smith C. Deliberations and evaluation of approaches, endpoints and paradigms for determining zinc dietary recommendations. American Institute of Nutrition, Bethesda, MD 1996. p 1-15.

Sauberlich HE. *Laboratory Tests for the Assessment of Nutritional Status.* 2nd edition. Baton Rouge, LA: CRC Press; 1999. p 275-325.

Schatzi G, Madersbacher S. High grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *The Prostate* 2001; 47(1): 52-58.

Scherbaum AW. Cómo abrir la posibilidad de un control glucémico estricto. *Insulina inhalada: eficacia clínica.* *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2005, 7(Suppl 1): S9-S13.

Schrodt GR, Hall T, Withmore WF. The concentration of zinc in diseased human prostate glands. *Cancer* 1964; 17(8): 1555-1566.

Sebia HYDRASYS. *International handbook.* France: International Sebia, Inc. 1998. p 26-31.

Secretaría de Salud. *Encuesta Nacional de Salud 2000.* México, 2000. (Información preliminar). p 14-24.

Secretaría de Salud. México. *Manual para la Prevención, Promoción de la Salud y Tratamiento de la Obesidad.* 2004. p 10-13.

Seidell JC, Ciugolini M, Deslypere JP. Body fat distribution in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year-old European men. *The European Fat Distribution Study.* *Atherosclerosis* 1991; 86(2): 251-260.

Shimabukuro M, Higa N, Takasu N. Comparación de los efectos antioxidantes y vasculares de glicazida y glibenclamida en pacientes diabéticos tipo 2. Un estudio cruzado y aleatorizado. *J Diab Complic.* 2006; 20(1): 179-183.

Sian L, Mingyan X, Miller LV, Krebs NF, Tong L, Hambidge KM. Zinc absorption and intestinal losses of endogenous zinc in young Chinese women with a marginal zinc intake. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(2): 348-353.

Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM III, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1): 1661-1667.

SIMO. Sistema de Informática Médico Operativa del Hospital General Regional, estado de Michoacán. IMSS. UMF No. 80. 2000. p 115, 117.

Skoog AD, Leary JJ. Análisis Instrumental. Cuarta edición. McGraw-Hill. México. 1994. p 173-200, 227-271.

Sritara P, Cheepudomwit S, Chapman N, Woodward M, Kositchaiwat C, Tunlayadechanont S. Twelve-year changes in vascular risk factors and their associations with mortality in a cohort of 3499 thais: the Electricity Generating Authority of Thailand Study. *Int J Epidemiol* 2003; 32(2): 461-468.

Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wenworth D. Diabetes, other risk factors and 12-years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16(3): 434-444.

Steiner G. Methodology of glucose, fructosamine, glycated hemoglobin and lipid measurements. In: Davidson JK, editors. *Clinical diabetes mellitus*. New York. Thieme Medical Publishers, Inc. 1991. p 145-168.

Strain J. Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes. *Proc Nutr Soc* 1991; 50(4): 591-604.

Sturnislo GC, Montiro MC, Rossetto L. Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. *J Am Coll Nutr* 1991; 10(3): 372-375.

Subramanian SK. Storage and preservation of blood and urine for trace element analysis. A review. *Biol Trace Elem Res* 1995; 49(2): 187-209.

Sustrova M, Strabak V. Thyroid function and plasma immunoglobulins in subjects with Down's syndrome (DS) during ontogenesis and zinc therapy. *J Endocrinol Invest* 1994; 17(4): 585-590.

Tamez-Pérez HE, Sáenz-Gallegos R, Hernández-Rodríguez K, Forsbach-Sánchez G, Gómez-de Ossio MD, Fernández-Garza N, Zapata-de la Garza E, Tamez-Peña AL. Terapia con insulina en pacientes con hipertrigliceridemia severa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44(3): 235-237.

Tamura T, Johnston EK, Freeberg EL, Perkins LL, Goldenberg LR. Refrigeration of blood samples prior to separation is essential for the accurate determination of plasma or serum zinc concentrations. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41(1): 165-173.

- Taylor A . Detection and monitoring of disorders of essential trace elements. *Ann Clin Biochem* 1996; 33(2): 486-510.
- Tesfamariam B. Free radicals in diabetic endothelial cell dysfunction. *Free Radical Biology & Medicine*. 1994; 16(2):382-391.
- The Scadinavian Sinvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344(45): 1383-1389.
- Thorell JL, Larson MS. Radioimmunoassay and related techniques. Methodology and clinical applications. The C.V. Mosby Co. Saint Louis. Part I. Methodology. 1978. p 3-103.
- Tibblin G, Adlerberth A, Likndstedt G, Bjorntorp P. The pituitary-gonadal axis and health in elderly men: a study of men born in 1913. *Diabetes* 1996; 45(5): 1605-1609.
- Tobia MH, Zdanowics MM, Wingertzahn MA, McHeffey-Atkinson B, Slonim AE, Wapnir RA. The role of dietary zinc in modifying the onset and severity of spontaneous diabetes in the BB wistar rat. *Mol Genet Metab* 1998; 63(3): 205-213.
- Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; 6(1): 24-30.
- Urquieta B, Paniagua R, Pérez E, Exaire E, Arreola F, Junco E, Mondragón L, Villalpando S. Mejoría en las concentraciones séricas de hormonas tiroideas en insuficientes renales crónicos, después de la administración oral de zinc. *Arch Invest Med* 1982; 13 (Suppl 1): 10-11.
- Vallee BL. Zinc in biology and biochemistry. In: Spiro TG, editor. Zinc enzymes. New York; John Wiley & sons, 1983. p 1-24.
- Van Gaal LF, Wauters MA, Mertens IL, Considine RV, De Leeuw IH. Clinical endocrinology of human leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23 (Suppl 1): 29-36.
- Vázquez-Vega B, Meza MLM, Islas S. Capítulo 19. Nefropatía diabética. En: Islas S, Revilla-Monsalve MC. Diabetes mellitus. Tercera edición. McGraw-Hill Interamericana México; 2005. p 330-347.
- Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelín HG, Castillo C, Attie F, Tapia CR. Prevalence and interrelations of non communicable chronic diseases and cardiovascular risk factors in Mexico. *Arch Cardiol Mex* 2003; 1(1): 62-77.
- Velásquez Jones L. Redacción del escrito médico. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Cuarta edición. México. 1999 p 53, 65-73.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM: A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(49): 3666-3672.

Villagordoa MJ. Definición de envejecimiento y síndrome de fragilidad, características epidemiológicas del envejecimiento en México. *Rev Endocrinol y Nutr* 2007; 15 (1): 27-31.

Villalpando S, Mondragón L, Arreola F, Pérez-Pastén E, Castañeda G, Alonso R, Cortés-Gallegos V. Cambios en las gonadotropinas (LH,FSH), prolactina, andrógenos (testosterona, dihidrotestosterona) y estrógenos (estradiol y estrona) durante la pubertad masculina. *Arch Invest Med. México.* 1983; 2(14): 343-349.

Voet D, Voet JG. Lipids and membranes. En: *Biochemistry. USA.* John Wiley and Sons. 1990. p 219-221.

Wada L, King JC. Trace element nutrition during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37(1): 574-586.

Walldius G, Michaelsson G, Hardell L, Aberg H. The effects of diet and zinc treatment on the fatty acid composition of serum lipids and acrodermatitis enteropathica. *Am J Clin Nutr* 1983; 38(1): 512-522.

Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: health effects and research priorities for de 1990s. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl. 2): 5-46.

Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of Diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1991; 14(7): 1050-1056.

Ward NI . Assessment of zinc status and oral supplementation in anorexia nervosa. *J Nutr Med* 1990; 1(2): 171-177.

Wasan K, López BG. The influence of serum lipoproteins on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lipophilic drugs and drug carriers. *Arch Med Res* 1993; 24 (2): 395-401.

Wasstney EM, House AW, Barnes MR, Silva Subramanian NK. Kinetic of Zinc metabolism: variation with diet, genetics and disease. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl): 1355S-1359S.

Wei LJ, Lachin JM: Properties of the randomization in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1988; 9(3): 345-364

Westgard JO. A multi-rule chart for quality control. *Clin Chem* 1981; 27(2): 493-501.

WHO. World Health Organization. Trace elements in humans nutrition and health. Geneva: WHO. 1996. p 25-34.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.

Williams RJP. An introduction to the biochemistry of zinc. In: *Zinc in Human Biology*. Mills CF editors. Springer-Verlag, Germany. 1989. p 15-31.

Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Amer Coll Cardio* 1996; 27(4): 567-574.

Wilson RL. Zinc and iron in free radical pathology and cellular control. In: Mills CF, editor. *Zinc in human biology*. London: International Life Sciences Institute. 1989. p 147-172.

Wilson JD. Syndromes of androgen resistance. *Biol Reprod* 1992; 46(2):168-173.

Wolkenbuttel BH, Huijberts MS. Aminoguanidine, a potential drug for the treatment of diabetic complications. *Neth J Med* 1993; 42(2): 205-208.

Wood PD, Stefanick ML, Williams PT. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325(1): 461-466.

Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl): 1350S-1354S.

Wood RJ, Suter PM, Rusell RM. Mineral requirements of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(2): 493-505.

World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000; 284 (23): 3043-3045.

Wu Chung-Jung, Yu Zer-Ran. Effects on blood glucose, insulin, lipid and proatherosclerotic parameters in stable type 2 diabetic subjects during an oral fat challenge. *Lipid Health Dis* 2004, 3(1):17-19.

Yalow R, Berson S. Introduction and general considerations. In: Odell WD, Doughday WH. *Principles of Competitive Protein Binding Assays*. JB Lippincott Co. Philadelphia. 1971. p 1-19.

Zacur HA. Use of the human prolactin immunoassay. *J Clin Immunoassay* 1983; 6(1): 63-67.

14. ANEXOS.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA / UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, PARA PARTICIPACIÓN
VOLUNTARIA EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Morelia, Michoacán, _____ Núm. _____
Día / Mes / Año

YO _____
Apellido paterno Apellido materno Nombres

de _____ años de edad, derechohabiente del instituto Mexicano del Seguro Social,

con número de afiliación: _____ y con domicilio en

Calle Núm. Exterior Núm. Interior

Colonia Código postal

Población Municipio Estado Núm. Telefónico

Acepto en forma VOLUNTARIA y sin tener presiones de ninguna índole por parte de persona alguna o Institución, para participar en el proyecto de Investigación titulado:

“NIVELES SÉRICOS DE ZINC, ANDRÓGENOS, LEPTINA, LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. EFECTO DEL TRATAMIENTO CON SULFATO DE ZINC.”

REGISTRADO ante el Comité de Investigación de la Zona Morelia, en Michoacán, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL Número: **99.296.0030**

APROBADO por la Comisión del doctorado en Ciencias Biológicas de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud , Unidades Iztapalapa / Xochimilco UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA. Trimestre: **99 - OTOÑO.**

Uno de los objetivos de este estudio es en **pacientes con DM2 y con niveles séricos bajos de zinc**, por efecto de un suplemento oral de este elemento podríamos tener la posibilidad de mejorar las concentraciones de ese elemento, así como aumentar o modificar las de otras moléculas circulantes.

Se me ha explicado que mi participación consiste en acudir en ayunas, por cuatro ocasiones para extracción de muestra sanguíneas y cada mes para mi evaluación antropométrica, coincidiendo antes y después de los tratamientos que me asignen,

éstos consisten en que ingiera de manera previa al desayuno una cápsula con 100 mg de Sulfato de zinc diariamente, durante dos series de 90 días y entre ellas un tiempo de receso.

Se me ha extendido la RECOMENDACIÓN de que, cuando vaya a ingerir las cápsulas deberé EVITAR DOS HORAS ANTES, alimentos que interfieren con la absorción del fármaco como son los ricos en fibra, cereales, además de leche, carne de pollo o de pavo.

Que continuaré con mi tratamiento para diabetes, sin dejar de asistir a mis consultas, ni a sustituir las indicaciones del médico especialista que me atiende en el Instituto.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. Libero de toda responsabilidad a las personas o Instituciones involucradas en la realización de este proyecto.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con esta investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del paciente.

M.en Biol. Exp. GUADALUPE PARTIDA H.
IMSS Matr. 3131661/ UAM Matr.99381616

Testigo 1

Testigo 2



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA / UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

HOJA DE CONTROL.- Entrega de bolsas con tratamientos y citas al Laboratorio para toma de muestras.

Nombre: _____ Clave: _____ Grupo: _____
Apellido paterno / Apellido Materno / Nombres

Toma de muestras basales: _____ L M M J V
Día / mes / año

PRIMERA ETAPA:

INICIA 1ER. TRATAMIENTO

TERMINA:

CITAS:

Toma de muestras sanguíneas
PRE – PERÍODO 1

Entrega:

1ª Bolsa _____
día / mes / año

día / mes / año

Primera _____ L M M J V
día / mes / año
Entrega de la 2ª bolsa.

2ª Bolsa _____
día / mes / año

día / mes / año

Segunda _____ L M M J V
día / mes / año
Entrega de la 3ª bolsa.

3ª Bolsa _____
día / mes / año

día / mes / año

Tercera _____ L M M J V
día / mes / año
Toma de muestras sanguíneas
POST – PERÍODO 1

SEGUNDA ETAPA:

INICIO. 20 días de lavado del medicamento

TERMINA:

día / mes / año

CITAS:

Cuarta _____ L M M J V
día / mes / año

Toma de muestras sanguíneas
PRE – PERÍODO 2
Entrega de la 1ª bolsa del 2º Tratamiento.

TERCERA ETAPA:

INICIA 2º TRATAMIENTO

TERMINA:

CITAS:

1ª Bolsa _____
día / mes / año

día / mes / año

Quinta _____ L M M J V
día / mes / año
Entrega de la 2ª bolsa.

2ª Bolsa _____
día / mes / año

día / mes / año

Sexta _____ L M M J V
día / mes / año
Entrega de la 3ª bolsa.

3ª Bolsa _____
día / mes / año

día / mes / año

Séptima _____ L M M J V
día / mes / año
Toma de muestras sanguíneas
POST – PERÍODO 2

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA / UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

HOJA DE RESULTADOS POR EL LABORATORIO.

| % A1c | | | | GLUCOSA mg/dL | | | |
|--------------|------|-----------|------|----------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | | Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST |
| | | | | | | | |

| ZINC $\mu\text{mol/L}$ | | | |
|--|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST |
| | | | |

| INSULINA $\mu\text{UI/dL}$ | | | | LEPTINA ng/mL | | | |
|--|------|-----------|------|----------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | | Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST |
| | | | | | | | |

| LH mUI/mL | | | | FSH mUI/mL | | | |
|------------------|------|-----------|------|-------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | | Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST |
| | | | | | | | |

| PROLACTINA ng/mL | | | | SHBG nmol/L | | | |
|-------------------------|------|-----------|------|--------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | | Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST |
| | | | | | | | |

| ANDROSTENEDIONA DIRECTA ng/mL | | | | DIHIDROTESTOSTERONA pmol/L | | | |
|--------------------------------------|------|-----------|------|-----------------------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | | Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST |
| | | | | | | | |

| TESTOSTERONA TOTAL ng/dL | | | | TESTOSTERONA LIBRE pg/mL | | | |
|---------------------------------|------|-----------|------|---------------------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | | Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST |
| | | | | | | | |



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD IZTAPALAPA / UNIDAD XOCHIMILCO
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS**

HOJA DE RESULTADOS POR EL LABORATORIO.

PERFIL DE LÍPIDOS Y ZINC.

| TRIGLICÉRIDOS mg/dL | | | | COLESTEROL mg/dL | | | |
|----------------------------|------|-----------|------|-------------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | | Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST |
| | | | | | | | |

| ZINC $\mu\text{mol/L}$ | | | |
|--|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST |
| | | | |

| COLESTEROL - LDL mg/dL | | | | COLESTEROL - VLDL mg/dL | | | |
|-------------------------------|------|-----------|------|--------------------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | | Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST | PRE | POST |
| | | | | | | | |

| COLESTEROL - HDL mg/dL | | | |
|-------------------------------|------|-----------|------|
| Período 1 | | Período 2 | |
| PRE | POST | PRE | POST |
| | | | |

Espectroscopía de Absorción Atómica.

La EAA es un método de atomización de tipo continuo (la muestra se introduce en el atomizador a una velocidad constante), la solución de la muestra se convierte en una niebla de pequeñas gotas finamente divididas mediante un flujo de gas comprimido. Este proceso se denomina “nebulización”. A continuación el flujo de gas transporta la muestra a una región caliente (que si la premezcla es de aire-acetileno alcanza de 2,125 a 2,400 °C) donde tiene lugar la atomización. El conjunto de procesos que ocurren durante la atomización comienza en su primera etapa con la “desolvatación”, en la que el disolvente se evapora para producir un aerosol molecular sólido finamente dividido. En la segunda etapa la disociación de las moléculas conduce luego a la formación de un gas atómico. A su vez, los átomos pueden disociarse en iones y electrones. Así, moléculas, átomos e iones pueden excitarse en el medio calorífico, produciéndose así espectros de emisión, moleculares y dos tipos de espectros de emisión atómicos. Los espectros de emisión, absorción, o fluorescencia de las partículas atómicas gaseosas (átomos o iones) están constituidos por líneas estrechas y bien definidas que provienen de las transiciones de los electrones más externos.

Los métodos de absorción y de fluorescencia, teóricamente dependen menos de la temperatura, debido a que en ambos casos la medida se basa en los átomos que inicialmente “no están excitados”. También debido a que esos métodos emplean una población mucho mayor de partículas, es de esperar que ambos procedimientos sean más sensibles que el método de emisión. El atomizador de un espectrómetro de absorción atómica debe generar átomos “en estado fundamental” en el paso óptico del fotómetro, un recurso para este propósito es el uso de la técnica de la aspiración directa en la llama de la solución de la muestra. Al final del proceso dan como resultado una mezcla de átomos del analito, iones, moléculas de la muestra, moléculas de óxido de analito y con seguridad una variedad de especies moleculares y atómicas que se forman por proporciones entre el combustible acetileno, el oxidante aire que entra a través del brazo lateral del nebulizador y la muestra, que en caso de medir el zinc, deberá tomarse en cuenta también el género del paciente, porque las muestras de varones contienen cantidades mayores.

La etapa más crítica en la espectroscopía de llama y la que limita la precisión del método es la atomización.

(Skoog y col. 1994).

Especificaciones de uso para los estuches 7 HbA1c.

Diseñados para la separación y cuantificación de las fracciones glucosiladas de la hemoglobina mediante electroforesis en geles de agarosa tamponados ácidos (pH 6.0). Se utilizan junto con el instrumento semiautomático HYDRASYS. Después de la migración, los geles son secados y se leen directamente a 420 nm. La densitometría proporciona una cuantificación relativa precisa de las fracciones individuales.

Principio de la prueba.

La glucosilación de la hemoglobina es una reacción no enzimática entre la glucosa intraeritrocitaria y el grupo N-terminal de las cadenas β de la hemoglobina. Esta reacción ocurre a lo largo de toda la vida en los glóbulos rojos. La tasa de formación de hemoglobina glucosilada está relacionada con la glucemia, en tanto que la concentración de glucosa intraeritrocitaria no depende de la insulina sino solamente de la glucemia. El complejo así formado se acumula en los glóbulos rojos durante 120 días.

El nivel de hemoglobina glucosilada corresponde a la “integración” de todas las variaciones de glucemia durante las semanas previas. Se puede utilizar como un índice para el control de la concentración de glucosa. Esta cuantificación permite evaluar la eficiencia a mediano plazo de los tratamientos en personas con diabetes.

La movilidad electroforética de la hemoglobina en un gel de agarosa, en tampón ácido a pH 6.0 depende de la adsorción de la hemoglobina en el gel y su carga eléctrica neta.

La hemoglobina A₀, con su residuo de valina N-terminal, tiene una elevada afinidad por los grupos fosfato y sulfato del gel. Por ello, su movilidad se ve así, retrasada. La hemoglobina glucosilada A1c no muestra afinidad debido al efecto bloqueante del azúcar unido.

La electroforesis permite la separación de las fracciones de acuerdo con la movilidad de la hemoglobina A1c y de la afinidad de la hemoglobina A₀ por el soporte.

La coloración natural de la hemoglobina glucosilada permite la cuantificación de los geles sin teñir mediante densitometría.

La intensidad del color puede incrementarse con una tinción enzimática.

Procedimiento.

El sistema HYDRASYS es un instrumento semiautomático multiparamétrico. Las etapas automáticas incluyen el procesamiento de los geles de agarosa hydragel : aplicación de la muestra (hemolizar 40 μ L de sangre homogeneizada con 160 μ L de solución hemolizante), migración electroforética, secado, revelado y secado

final. Las etapas manuales son: manejo de las muestras y los geles; la puesta en marcha del instrumento para la operación.

Valores.

El barrido densitométrico proporciona las concentraciones relativas (porcentajes) de las fracciones individuales. Los valores normales (media \pm 2 DE) para HbA1c establecidos en una población sana de 200 adultos (hombres y mujeres) utilizando el estuche Hydragel 15 HbA1c, son: 4.6 ± 1.0 %.

Interpretación: La medición de HbA1c se acepta como una forma de realizar el seguimiento del control de la glucosa a largo plazo durante el tratamiento de pacientes con diabetes. Sin embargo, esta prueba no se considera fiable para el diagnóstico de la diabetes mellitus.

Un hemolizado normal presenta tres fracciones:

*La más catódica, corresponde a las hemoglobinas glucosiladas menores A_{1a} y A_{1b}

*La fracción intermedia corresponde a la hemoglobina A1c.

*La más anódica es la fracción que contiene las hemoglobinas A₀ y A₂.

Casos especiales y limitaciones:

Cuando los niveles de hemoglobina fetal son elevados (> 7%), como suele ocurrir en los niños y en las mujeres embarazadas, se pueden obtener niveles de hemoglobina A1c falsamente elevados.

La presencia de hemoglobinas anormales puede conducir a una sobrevaloración de la concentración de hemoglobinas glucosiladas.

(Sebia, 1998).

Método de medición para glucosa.

Principio de la prueba.

El método GOD/POD tiene como principio, que la glucosa se transforma, por la glucosa oxidasa (GOD), en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno el cual, en presencia de peroxidasa (POD), oxida el cromógeno (4-aminofenazona/fenol) convirtiéndolo en un compuesto de color rojo, por incubación a 37 ° C durante 15 minutos. La muestra contra blanco se lee a una longitud de onda de 505 nm (Trinder, 1969).

Intervalo de referencia en suero: 70 mg/ dL - 100 mg/dL
(3.89 mmol/ L- 5.55 mmol/ L).

Control de calidad.

Se trabaja con dos sueros control Sera-check (Normal, código 6656 y Anormal 6657) para el control de la precisión y exactitud de la concentración de glucosa.

SERA-PAK Glucosa. Bayer, Corporation.USA

Método de medición para triglicéridos.

Principio de la prueba.

El método enzimático colorimétrico que se utiliza se basa en que, el glicerol liberado en la hidrólisis de los triglicéridos, catalizada por la lipoproteinlipasa, se convierte, mediante la glicerolquinasa, en glicerol-3-fostato, que se oxida a dihidroxiacetona y peróxido de hidrógeno en presencia de la glicerofostato oxidasa. Ante la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno oxida al cromógeno N-etil-N-(3-sulfopropil)-m-anasidina/4-aminofenazona a un compuesto de color violeta. El color de la reacción es estable durante 30 minutos por lo menos y se lee a una longitud de onda de 540 nm (Fossati y col. 1982).

El estuche comercial de Bayer (fase color) establece que la N-etil-N-(3-sulfopropil)-m-anasidina / está con un detergente y en solución tampón de pH 7.0 (R1); las enzimas, ATP, 4-aminofenazona y ferrocianuro potásico (constituyen R-1A). La solución patrón es glicerol (equivalente a 200 mg/dL o 2.26 mmoles/L de trioleína).

Procedimiento.

Para el procedimiento se tienen cubetas de 1 cm de paso de luz, se requiere incubación por 5 minutos, a temperatura de 37° C y se realizan lecturas frente a blanco de solución 1 (Códigos 6684 y 6687). La absorbancia de la muestra y la del patrón (0.02 mL) es frente a Blanco (2.0 mL solución 1). El cálculo es dividiendo la absorbancia de la muestra entre la absorbancia del patrón y posteriormente multiplicando por 200 para expresar el resultado en mg/dL o ese mismo cociente multiplicado por 2.26 para tener el resultado de triglicéridos en mmol/ L.

Intervalo de referencia en suero: hasta 170 mg/ dL (1.92 mmol/ L).

Control de calidad.

Se trabaja con dos sueros control Sera-check (Normal, código 6656 y Anormal 6657) para el control de la precisión y exactitud de la concentración de triglicéridos.

SERA-PAK Triglicéridos (Fast color). Bayer, Corporation.USA

Método de medición del colesterol total.

Principio de la prueba.

El método enzimático colorimétrico para colesterol en suero (CT) se basa en que los ésteres de colesterol son hidrolizados por la colesterol éster hidrolasa a colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol libre existente, conjuntamente con el producido por esta reacción, es oxidado por la colesterol oxidasa a δ 4-colestenona y peróxido de hidrógeno. Este último, en presencia de peroxidasa oxida el cromógeno (4-aminofenazona/ácido 2-hidroxifenilacético) a un compuesto de color rojo. El color de la reacción es estable al menos durante 2 horas si no está expuesta a la luz directa y se lee a una longitud de onda de 500 nm (Allain, 1974).

La solución patrón contiene de colesterol 200 mg/ dL (5.17 mmol/ L). La solución de trabajo (códigos 6670 y 6671) es estable por dos semanas a 2 – 8 ° C.

Procedimiento.

Requiere incubación por 5 minutos, a temperatura de 37 °C. La absorbancia de la muestra y la del patrón se lee contra blanco. El cálculo es dividiendo la absorbancia de la muestra entre la absorbancia del patrón multiplicando por 200 para expresar el resultado en mg/ dL o ese mismo cociente, multiplicado por 5.17 para tener el resultado de colesterol total en mmol/L.

Intervalo de referencia en suero: hasta 200 mg/ dL (5.17 mmol/ L) para individuos de mas de treinta años.

Control de calidad.

Se trabaja con dos sueros control Sera-check (Normal, código 6656 y Anormal 6657) para el control de la precisión y exactitud de la concentración de colesterol total.

SERA-PAK Colesterol (Fast color). Bayer, Corporation.USA

Método de medición de las c-HDL.

Principio de la prueba.

Las lipoproteínas de alta densidad se separan de los quilomicrones, de las correspondientes c-VLDL y de las c-LDL, por la adición al suero de un reactivo de precipitación (ácido fosfotúngstico-cloruro de magnesio) a temperatura ambiente. Después de centrifugar, se determina el contenido de colesterol en la fracción c-HDL que permanece en el sobrenadante, por el método colorimétrico enzimático utilizando colesterol esterasa, colesterol oxidasa, peroxidasa y el cromógeno 4-aminofenazona/ fenol. El color de la reacción es estable durante dos horas si no está expuesta a la luz directa y se lee a una longitud de onda de 510 nm (Lopes-Virella y cols. 1977).

Procedimiento.

Se requiere temperatura ambiente para la etapa de precipitación y de no menos de 20°C de temperatura para el análisis del colesterol. Se lee la absorbancia de la muestra y la del patrón contra el blanco. El cálculo es dividiendo la absorbancia de la muestra entre la absorbancia del patrón multiplicando por 100 para expresar el resultado en mg/ dL o ese mismo cociente, multiplicado por 2.58 para tener el resultado de colesterol-HDL en mmol/L.

Intervalo de referencia en suero: valores > 55 mg/ dL (1.42 mmol/ L) para hombres.

Control de calidad.

Se trabaja con dos sueros control Sera-check (Normal, código 6656 y Anormal 6657) para el control de la precisión y exactitud de la concentración de colesterol-HDL.

SERA-PAK Colesterol-HDL. Bayer, Corporation.USA

Método de medición de la hormona luteinizante.

Principio de la prueba.

El procedimiento en fase sólida para esta hormona, es un ensayo inmunoradiométrico (IRMA), se basa en anticuerpos anti-LH monoclonales y policlonales: los anticuerpos policlonales anti-LH marcados con ^{125}I están en la fase líquida, y los anticuerpos anti-LH monoclonales se encuentran inmovilizados en la pared de un tubo de poliestireno. La hormona LH es capturada entre los anticuerpos anti-LH monoclonales que están inmovilizados en la superficie interna del tubo y el trazador anti-LH policlonal radiomarcado. Los anticuerpos anti-LH marcados con ^{125}I no unidos, se quitan cuando se decanta la mezcla de reacción y cuando se lava el tubo (Odell, 1967).

La concentración de LH es directamente proporcional a la radiactividad presente en el tubo después de la etapa de lavado. La radiactividad se cuenta usando un contador gamma, después para saber la concentración de LH en la muestra del paciente es necesario, comparar las cuentas por minuto del paciente con aquellas obtenidas del grupo de calibradores adquiridos ex profeso en lotes específicos que van aproximadamente de 1.5 a 300 mUI/ mL de la hormona.

El procedimiento del ensayo requiere de una hora de incubación. No se necesita centrifugar. Los tubos pueden ser decantados vigorosamente sin pérdida del material unido al anticuerpo. Los resultados muestran una separación clara entre el material unido y el libre, con una unión inespecífica insignificante.

Sensibilidad. La detección mínima de hormona luteinizante por este método es de 0.15 mUI/ mL.

Especificidad. Los anticuerpos son altamente específicos para LH, con reactividad cruzada baja para FSH, HCG y TSH.

Coat-A-Count LH IRMA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

Método de medición de la hormona estimulante del folículo.

Principio de la prueba.

El procedimiento en fase sólida para esta hormona, es un ensayo inmunorradiométrico (IRMA) que se basa en anticuerpos anti-FSH monoclonales y policlonales: los anticuerpos policlonales anti-FSH marcados con ^{125}I están en la fase líquida, y los anticuerpos anti-FSH monoclonales se encuentran inmovilizados en la pared de un tubo de poliestireno. La hormona FSH es capturada entre los anticuerpos anti-FSH monoclonales que están inmovilizados en la superficie interna del tubo y el trazador anti-FSH policlonal radiomarcado. Los anticuerpos anti-FSH marcados con ^{125}I no unidos, se quitan cuando se decanta la mezcla de reacción y cuando se lava el tubo (Odell, 1968).

La concentración de FSH es directamente proporcional a la radiactividad presente en el tubo después de la etapa de lavado. La radiactividad se cuenta usando un contador gamma, después para saber la concentración de FSH en la muestra del paciente es necesario, comparar las cuentas por minuto del paciente con aquellas obtenidas del grupo de calibradores adquiridos ex profeso en lotes específicos que van aproximadamente de 1.5 a 100 mUI /mL de la hormona. El procedimiento del ensayo requiere de una hora de incubación. No se necesita centrifugar. Los tubos pueden ser decantados vigorosamente sin pérdida del material unido al anticuerpo. Los resultados muestran una separación clara entre el material unido y el libre, con una unión inespecífica insignificante.

Sensibilidad. La detección mínima de hormona estimulante del folículo por este método es de 0.06 mUI/ mL.

Especificidad. Los anticuerpos son altamente específicos para FSH, con reactividad cruzada baja para LH, HCG y TSH.

Coat-A-Count FSH IRMA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

Método de medición para prolactina.

Principio de la prueba.

El ensayo inmunoradiométrico (IRMA) en fase sólida se basa en anticuerpos antiprolactina monoclonales y policlonales: los anticuerpos monoclonales antiprolactina están marcado con ^{125}I en la fase líquida, y los anticuerpo antiprolactina policlonales se encuentran inmovilizados en la pared de un tubo de poliestireno. Por este tipo de ensayo la prolactina es capturada entre los anticuerpos antiprolactina policlonales que estaban inmovilizados en la pared del tubo y el trazador anti-prolactina monoclonal radiomarcado. Los anticuerpos antiprolactina marcados con ^{125}I no unidos se quitan porque la mezcla de la reacción se decanta y luego se lava el tubo (Zacur, 1983).

La concentración de prolactina es directamente proporcional a la radiactividad presente en el tubo después de la etapa del lavado. La radiactividad se cuenta usando un contador gamma, después para saber la concentración de PRL en la muestra del paciente es necesario, comparar las cuentas por minuto del paciente con aquellas obtenidas del grupo de calibradores adquiridos ex profeso en lotes específicos que van aproximadamente de 2.5 a 200 ng/ mL de la hormona. El procedimiento del ensayo requiere dos horas de incubación.

Sensibilidad. La detección mínima de la hormona prolactina por este método es de 0.1 ng/ mL.

Especificidad. Los anticuerpos son altamente específicos para prolactina, con reactividad cruzada baja para LH, FSH, HCG, TSH, hGH y HPL.

Coat-A-Count Prolactin IRMA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

Método de medición para la globulina unidora de hormona sexual.

Los primeros ensayos para cuantificar la SHBG se basaron en la unión de un ligando radiomarcado (por ejemplo testosterona tritiada) para aquellas muestras que contuvieran SHBG; estos ensayos fueron parcialmente dependientes de la saturación endógena de la SHBG. Los radioinmunoensayos y las variaciones al método se desarrollaron más tarde, lo que permitió la medida directa de las concentraciones de la SHBG; estos métodos pueden estar limitados por la disponibilidad de SHBG pura y la estabilidad del trazador radiomarcado. El desarrollo de ensayos inmunorradiométricos para SHBG ha facilitado grandemente la determinación exacta de esta importante proteína reguladora.

Principio de la prueba.

La medición cuantitativa de la SHBG se basa en el procedimiento que emplea el fundamento descrito por primera vez por Miles (1974), de ensayo inmunoradiométrico de dos sitios (IRMA). Ensayo no competitivo en el cual el analito se determina como un emparejado entre dos anticuerpos. El primer anticuerpo está inmovilizado en la pared interior del tubo y el otro anticuerpo está radiomarcado para hacer la detección. El analito presente queda como un complejo unido por ambos anticuerpos. Los materiales no unidos se quitan porque los tubos se decantan y lavan con agua deionizada (Cunningham y col. 1988).

Se requiere incubación de todos los tubos a temperatura ambiente por dos horas, con agitación constante (a 180 revoluciones por minuto). Su cuantificación se realiza contra estándares que van de 0 a 300 nmol/ L de SHBG y dos controles: nivel I (24 nmol/ L) y nivel II (103 nmol/ L).

La sensibilidad teórica o límite de detección mínima, calculada por interpolación del promedio mas dos desviaciones estándar de 10 duplicados para el estándar de 0 nmolas / L de SHBG es de 3 nmolas / L.

Especificidad: No se conoce ninguna proteína del suero humano que tenga reacción cruzada con los anticuerpos para SHBG.

SHBG IRMA. Diagnostic Systems Laboratories, Inc. USA.

Método de medición para leptina.

Es por un ensayo inmunorradiométrico (IRMA). Este es un ensayo no competitivo en el cual el analito se mide como en un emparejado.

El primer anticuerpo (antileptina) está inmovilizado en las paredes interiores de los tubos de plástico que vienen en el estuche comercial Diagnostic Systems Laboratories (DSL). El otro anticuerpo (antileptina) está radiomarcado con el isótopo de yodo ¹²⁵ I para la detección. El analito presente en las muestras de los pacientes, en los estándares y en los controles adquiridos específicamente, se une a ambos anticuerpos para formar un complejo como “emparejado” (Considine, 1996).

Los reactivos no unidos se quitan cuando a los tubos se decantan y lavan con solución de lavado especial (tres veces).

La incubación requiere de 24 horas a la temperatura ambiente y la cuantificación de la hormona se realiza contra estándares que van de 0 a 120 ng/ mL de leptina humana recombinante y dos controles nivel I (2.5 ± 0.8 ng / mL), nivel II (15.0 ± 4.0 ng/ mL).

La sensibilidad teórica o límite de detección mínima, calculada por interpolación del promedio mas dos desviaciones estándar de 18 duplicados para el estándar de 0 nmolas / L de leptina es de 0.10 ng/ m L.

Especificidad: No hubo reacción cruzada ni interferencia a concentraciones de 10 µg/ mL de los fragmentos de leptina humana: LP 1 (5-21), LP 2 (22-42), LP 3 (61-85); LP 4 (114-146). Además no hubo reacción cruzada ni interferencia con los sueros de bovinos y porcinos.

Human Leptin. IRMA. Diagnostic Systems Laboratories, Inc. USA.

Método de medición para androstenediona.

El radioinmunoanálisis (RIA) es un inmunoensayo competitivo. Los tubos para esta determinación son de color naranja fluorescente.

La androstenediona marcada con 125 I (yodo), compite a un tiempo fijo, con la androstenediona de la muestra del paciente por los sitios del anticuerpo específico para esta hormona. Como el anticuerpo está inmovilizado en la pared del tubo, después de la incubación decantando simplemente el sobrenadante, es suficiente para terminar la competencia y aislar la fracción unida al anticuerpo, de la androstenediona marcada libre.

El conteo del tubo se efectúa en un contador gamma que proporciona el número de cuentas en una relación inversa a la cantidad de androstenediona directa presente en la muestra del paciente. La cantidad de esta sustancia está determinada por la comparación de las cuentas en una curva de calibración. La incubación requiere 2 horas a la temperatura ambiente (Putz, 1982).

Los calibradores en lotes específicos, van de 0.15 a 10 ng/ mL, (equivalentes a 0.52 a 35 nmol/ L). El trazador tiene actividad específica alta con cuentas totales de aproximadamente 90,000 cuentas por minuto en la yodinación.

El método empleado en su medición no requiere extracción ni cromatografía. Los controles (o "pools" de sueros) tienen al menos dos niveles de concentración en promedio uno alto (5.0 ng/ mL) y otro bajo (0.97 ng / mL), que se emplean en el control de calidad del ensayo de androstenediona.

Sensibilidad. El límite de detección mínima, calculada por interpolación del promedio mas dos desviaciones estándar después de contar la unión máxima, es 0.04 ng/ mL (0.14 mmol/ L) de androstenediona.

Especificidad: El antisuero es altamente específico para androstenediona, con muy poca reacción cruzada con otros esteroides que pueden estar presentes en las muestras de los pacientes (testosterona 1.49 %).

Coat-A-Count Androstenedione RIA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

Método de medición para Insulina.

En la medición cuantitativa de insulina se emplea un radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida. El anticuerpo está inmovilizado en la pared del tubo de polipropileno. Tubos color verde limón.

La insulina marcada con ^{125}I (yodo) compite a un tiempo fijo con la Insulina de la muestra del paciente por los sitios del anticuerpo específico contra esta hormona. Después de la incubación, se decanta el sobrenadante, así se termina la competencia y se puede aislar la fracción unida al anticuerpo de la insulina radiomarcada libre.

El conteo del tubo se efectúa en un contador gamma que proporciona las cuentas por minuto que están relacionadas inversamente con la cantidad de insulina presente en la muestra del paciente. La cantidad de insulina en la muestra es determinada por comparación de las cuentas obtenidas en una curva estándar. Los calibradores se adquieren en lotes específicos tienen valores de insulina que van de 5 a 400 $\mu\text{UI} / \text{mL}$.

El ensayo está estandarizado en términos de la World Health Organization's First International Reference Preparation of Insulin for Immunoassay, number 66 / 304.

Se informa que el trazador tiene actividad específica alta con cuentas totales de aproximadamente 40,000 cuentas por minuto en la yodinación.

En la colección de muestras para insulina, es importante evitar la hemólisis pues ésta puede proporcionar resultados con cifras más bajas (Chevenne y cols. 1998).

Sensibilidad. El ensayo puede detectar la cantidad mínima de 1.0 $\mu\text{UI} / \text{mL}$ de insulina.

Especificidad: El antisuero es altamente específico para insulina; la reactividad cruzada con otros compuestos que pueden estar presentes en las muestras de los pacientes es muy baja.

Coat-A-Count Insulin RIA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

Método de medición para testosterona libre.

La prueba es un radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida, que se utiliza como ayuda en el diagnóstico y manejo clínico del hirsutismo debido a hiperandrogenismo.

El estuche contiene tubos de color azul de Robin, con el análogo de testosterona marcado, isótopo 125 I (yodo) y como indicación se establece que es para uso *in vitro*.

El procedimiento para su determinación se basa en que el análogo de la testosterona marcado radiactivamente, compete por un tiempo fijo, con la testosterona libre de la muestra del paciente, y esto es por los sitios del anticuerpo específico para testosterona que está inmovilizado en la pared del tubo de polipropileno. Después el tubo se decanta, para aislar la fracción unida al anticuerpo, y el conteo se efectúa en el tubo con un contador para detección de radiación gamma (McCann y col. 1985).

Emplea un trazador que no se une a proteínas transportadoras de hormonas esteroides y un antisuero con una afinidad por testosterona pequeña, mucho mejor que la de la proteína transportadora principal, globulina unidora de hormona sexual (SHBG). Opera bajo condiciones fisiológicas de temperatura, pH y fuerza iónica.

El procedimiento para testosterona libre es un ensayo directo, sus resultados no están calculados como una función de testosterona total y SHBG o por algún otro parámetro. Su resultado se establece cuando se interpola al relacionar contra una curva estándar de calibradores que van de: 0, 0.55, 2.5, 9.0, 25 y 50 pg/mL de la hormona.

El método de medición de la testosterona libre por RIA, no requiere etapa de preincubación ni aislamiento preliminar de la fracción libre por diálisis, filtración o cromatografía en columna.

Sensibilidad. El ensayo puede detectar la cantidad mínima de 0.15 pg/ mL de testosterona libre.

Especificidad: El anticuerpo para testosterona libre es altamente específico para testosterona; la reactividad cruzada con otros esteroides como androstenediona (0.01 %) y 5 α -dihidrotestosterona (0.041 %), es muy baja.

Coat-A-Count Free Testosterone RIA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

Método de medición para testosterona total.

La determinación es por radioinmunoensayo (RIA) en fase sólida y no requiere extracción de testosterona desde el suero. Los tubos son de color amarillo.

El estuche comercial es para uso *in vitro*, su valoración ayuda en el diagnóstico y manejo de condiciones que involucran exceso o deficiencia de esta hormona (Ismail, 1986).

El procedimiento para su determinación se basa en que se tiene el anticuerpo específico contra testosterona inmovilizado en la pared de tubos de polipropileno. El trazador o testosterona radiomarcada con el isótopo ^{125}I (yodo), compete con la testosterona de la muestra del paciente por los sitios del anticuerpo y esto es a un tiempo fijo. No se requiere cromatografía, la incubación es por tres horas y no necesita centrifugarse pues el tubo se decanta para separar las moléculas unidas al anticuerpo, de las que se encuentran libres.

El conteo se efectúa en el tubo con un contador para detección de radiación gamma. La cantidad de testosterona presente en la muestra del paciente se determina al relacionarla contra una curva estándar de: 0, 20, 100, 400, 800 y 1,600 ng/ dL de testosterona total.

Sensibilidad. El ensayo puede detectar la cantidad mínima de 4.0 ng/ dL de testosterona total.

Especificidad: El antisuero para testosterona total es altamente específico para testosterona; el porcentaje de la reactividad cruzada se calculó con base en el peso por peso y una unión aproximada del 50 %, con esteroides como androstenediona (0.5 %) y 5 α -dihidrotestosterona (2.8 %).

Coat-A-Count Total Testosterone RIA. Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA.

Método de medición para dihidrotestosterona.

La determinación es por radioinmunoanálisis (RIA). La DHT marcada, contiene menos de 5 microCuries (85 kBq), utiliza un procedimiento para oxidación con permanganato de potasio y posterior extracción, que permite retirar lo más que se puede de testosterona, además se encuentra acoplado a un inmunoensayo relativamente específico para DHT.

Cada uno de los tubos de plástico con color amarillo tiene en su pared inmovilizada la inmunoglobulina policlonal anti-DHT de conejo. El estuche contiene material base para mediciones cuantitativas de esa molécula en suero o plasma, pero, para el procedimiento de extracción no trae los solventes orgánicos necesarios (de n-hexano y de etanol, ambos deben tener grado para cromatografía líquida de alta resolución, su uso es en proporción 98:2) lo que aumenta el costo de la prueba. La capa orgánica se separa de la acuosa por centrifugación a $1500 \times g \times 15$ minutos a $2-8^{\circ} C$. La evaporación de 2.5 mL de la capa superior, es facilitada con gas nitrógeno. La alícuota evaporada, se reconstituye posteriormente con el estándar A.

Se mide a un tiempo fijo, existe competencia entre el antígeno radiactivo y no radiactivo por los sitios de unión del anticuerpo. La cantidad de DHT marcada con el isótopo $^{125} I$ (yodo), unida al anticuerpo es inversamente proporcional a la concentración de la DHT presente. La separación de antígeno libre del de antígeno unido es rápida pues los líquidos se decantan o aspiran desde los tubos que tienen adherido el anticuerpo.

Se trabaja con estándares comerciales reconstituidos únicamente en agua deionizada (7 viales), concentraciones que van de: 25, 50, 100, 200, 500, 1000 y 2500 pg/ mL en un sistema amortiguador de albúmina con azida de sodio como conservador. El vial que contiene 0 pg / mL DHT o “estándar A” o “diluyente de muestras” solamente tiene el sistema amortiguador con el conservador. También se adquieren controles para niveles I y II en concentraciones baja (cat. 9651) y alta (cat. 9652), respectivamente, de suero humano, éstos primero se reconstituyen con agua deionizada y después se llevan a extracción como si fueran muestras de pacientes.

Sensibilidad. El ensayo puede detectar la cantidad mínima de 4 pg/mL (16.0 pmol/L) de dihidrotestosterona.

Especificidad: El porcentaje de la reactividad cruzada del antisuero para DHT con esteroides como androstenediona es 1.90 % y después de la extracción con la testosterona 0.02 %.

Dihydrotestosterone. RIA.Diagnostic Systems Laboratories, Inc. USA.

Publicación generada en esta tesis.

Partida-Hernández G, Arreola F, Fenton B, Cabeza M, Román-Ramos R, Revilla-Monsalve MC. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients. **Biomedicine & Pharmacotherapy** 2006; 60(4): 161-168.

Original article

Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients

G. Partida-Hernández^{a,b,c,*}, F. Arreola^c, B. Fenton^d, M. Cabeza^e, R. Román-Ramos^f,
M.C. Revilla-Monsalve^g

^a Clinical and Experimental Diabetes Mellitus Laboratory, Faculty of Medical and Biological Sciences "Doctor-Ignacio-Chávez" UMSNH, Morelia city, Mexico

^b Biological Sciences Doctorate Program of the Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), Mexico city, Mexico

^c Diabetes Education and Medical Attention Center, CEYAMED, Juan Escutia No. 776, Colonia Chapultepec Sur CP 58260, Morelia Michoacán, Mexico

^d Glycobiology Laboratory, Faculty of Medical and Biological Sciences "Doctor-Ignacio-Chávez" UMSNH, Morelia city, Mexico

^e Biological Systems Department, Metropolitan University-Xochimilco, Mexico city, Mexico

^f Division of Biological and Health Sciences, Metropolitan University-Etapa, Mexico

^g Medical Research Unit in Metabolic Diseases, National Medical Center "Siglo XXI", Mexican Institute of Social Security, Mexico city, Mexico

Received 19 January 2006; accepted 7 February 2006
Available online 29 March 2006

Abstract

Abnormal zinc and lipid plasma levels occur more frequently in metabolically uncontrolled diabetic patients. These lipid alterations are key factors in the emergence of microvascular complications, which lead to death in those patients. Yet, zinc sulfate supplementation may be a therapeutic resource to recover some functioning and improve life span. This article reports the assessment of lipid profile from type 2-diabetes mellitus patients treated with hypoglycemic therapy drugs, who additionally presented zinc levels lower than average in Mexican reference. The patients received a 100 mg zinc sulfate treatment in a crossover double-blind design of clinically controlled study with starch as placebo. The diabetic patients had changes in their lipid profile after a 12-week zinc treatment as compared with placebo treatment. The 100 mg zinc sulfate treatment was well tolerated, significantly reduced total cholesterol and triglyceride concentrations, and increased those corresponding to zinc as well as HDL cholesterol in the bloodstream. Thus, using this treatment the cardiovascular involvement is expected to decrease in the type 2-diabetes mellitus patients, especially those with myocardial infarction and stroke, which are the main death causes in Mexico.
© 2006 Elsevier SAS. All rights reserved.

Keywords: Diabetes mellitus; Zinc replacement; Lipids

1. Introduction

In the last two decades there has been an increase in diabetes mellitus occurrence attended with widespread associated metabolic disorders, for example in which decreased zinc and chrome concentrations, high blood pressure, atherogenic lipid profile or metabolic syndrome are found. These alterations lead patients to a highly elevated cardiovascular morbidity and mortality [1–4].

Diabetic treatments aim to improve the life quality of these patients, prevent or delay the common disease complications,

thereby obtaining the desired control; the best control would be body weight, lipids, blood pressure, and glucose levels, as well as reduced cardiovascular risk factors for each patient [5–8].

In order to reduce the risk of developing as a cardiovascular disease (CVD), several drugs have been designed to help control blood pressure, fluidify blood, prevent blood-vessel fat collection or remove coronary-destructive clots. Although great advances have been accomplished and thus the search for new lipid profile adjustments still continues.

As asymptomatic diseases dyslipidemias (abnormal lipid levels, lipoprotein composition, or both), are detected only by biochemical lab screening for abnormal blood triglyceride (TG), total cholesterol (TC), and/or high-density lipoprotein cholesterol (c-HDL) concentrations. The most common dyslipidemia in Mexico is the one characterized by low c-HDL, le-

* Corresponding author.

E-mail address: ceyamed1@urimed.a.net.mx (G. Partida-Hernández).

vels [9,10]. Which is often found in persons with type 1- or type 2-diabetes [4].

There is no study on effective drug therapies for counterbalancing from type 2-diabetes mellitus patients metabolic disorders in the improvement of trace elements serum levels, or in the patients notion of health enhancement when going back to work [2]. As micromineral Zn^{2+} is considered to be essential [11–13] in the human organism because if its concentration is found to be poor [14,15] due to either altered absorption or overuse, it results in an poor organic functioning. This may be prevented or reversed by counterbalancing the deficiency with the intake of small amounts of this element [16]. Still, the information regarding zinc content and bioavailability in foods remains insufficient [17]. Hence the supplemented zinc salts are postulated to be beneficial in general health improvement [18,19] as well as in diabetic [20–22] and type 1-diabetes [23–26] patients, and in restoration of some biological functioning [27–32].

This article reports the effect of 100 mg zinc sulfate on type 2-diabetes mellitus patients lipid profile, with zinc levels lower than average in Mexican reference, in the reduction of CT and TG concentrations, and increased those corresponding to zinc as well as HDL cholesterol serum levels.

2. Material and methods

2.1. Study features

Study features longitudinal, prospective trial which was approved by the Institutional Ethics and Review Board of the Regional Hospital No 1 Mexican Institute of Social Security (register 2002.296.0031). A biochemical response was here in assessed in 30 patients diagnosed with type 2-diabetes mellitus, who received zinc sulfate.

2.1.1. Inclusion criteria

Male patients aged from 35 to 65, having an established diagnosis of type 2-diabetes, with an onset between 5 and 10 years, with non-drug addictions or high blood pressure, on conventional-control medication for diabetes and with no weight lost drug prescription; and without taking vitamins or mineral supplements in the previous 2 months.

2.1.2. Non-inclusion criteria

Type 1-diabetes patients, other attendant diseases or advanced diabetes, previous ischemic heart disease, those classified with hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia or dyslipidemias; those requiring hospitalization for heart disease treatment in the previous 6 months; or recent and major abdominal surgery; and those refusing to participate in the trial.

2.1.3. Exclusion criteria

Type 2-diabetes patients having:

- untoward effects to zinc sulfate treatment;
- with infectious diseases;

- those diagnosed with some complication relative to diabetes;
- as well as patients who failed their established appointments;
- and withdraw voluntarily from the trial.

2.1.4. Ethical aspects

The study was conducted in agreement with the Declaration of Helsinki (Hong Kong 1989). All patients provided written informed consent before randomization. [33].

2.1.5. Study population

2.1.5.1. Recruitment of type 2-diabetes patients. Thirty male non-hypertensive volunteers were randomizedly enrolled from Family Medical Unit No. 80 of the Mexican Institute, who met the screening criteria. Their ages averaged 51.70 ± 7.13 years old. The onset diagnosis was 6.43 ± 1.18 years. With conventional-control treatment with oral hypoglycemic drugs: glibenclamide monotherapy (tablets 5 mg, 50-tablet container, Health Sector code 1042; once each 12 hours).

Anthropometric and clinical variables were also recorded on a card designed ad hoc and shown in Table 1.

2.2. Treatment scheme.

Double-blind, crossover clinical trial with zinc sulfate (Zn^{2+}) and controlled with cornstarch as placebo.

2.2.1. Safety profile

To determine the presence or absence of untoward effects, the scheme included a monthly clinical assessment for each history, a physical examination and questioning directed to the metallic-taste persistence, nausea, abdominal discomfort and diarrhea.

2.2.2. Pharmacological scheme compliance

It was secured by surveillance of the researcher responsible for counting capsules in a bag delivered to patients 5 or 10 days prior to the end of the monthly assigned treatment, and by interview conducted by the treating physician about personal capsule-intake behavior.

Table 1
Baseline assessments. Average \pm standard deviation of anthropometric and biochemical variables in type 2-diabetic males

| | |
|---------------------------------|--------------------|
| Year of diabetes diagnosis | 6.43 ± 1.18 |
| Age (years) | 51.70 ± 7.13 |
| Height (m) | 1.63 ± 0.06 |
| Weight (kg) | 73.97 ± 11.32 |
| BMI kg/m^2 | 27.42 ± 3.42 |
| Waist-hip ratio | 0.96 ± 0.06 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 116 ± 11.00 |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 74 ± 8.00 |
| Venous glycemia (mg/dl) G | 160.61 ± 62.53 |
| % Glycosylated hemoglobin A1c | 8.54 ± 3.32 |

2.2.3. Sample classification

Volunteers received individualized counseling and were classified according to their entry into protocol as odd- or even-numbered patient and groups I and II were made up accordingly.

2.2.4. Pharmacological procedure

Diabetic patients and treating or data-collecting personnel were blind to the assigned treatment of each individual. The screened subjects firstly received one of the two treatments. For oral administration [16,34], they were provided with 100 mg zinc sulfate capsules (batch 8868KBNP of Mallinckrodt-Baker) or placebo (batch S-5643 CEDROSA), once daily during 12 weeks. Subsequently they had a resting period for 20 days and then went on to treatment crossover for 12 more weeks in the opposite way to the early assignment. Four clinical consultations were planned during trial: one early consultation at the beginning and other at the end of placebo treatment and two consultations during zinc sulfate treatment in the same order. The extent of treatment scheme was 200 days and during this time the assessment to detect untoward effects in specified consultations every 30 days was performed [16,35].

Also aware that the unspecific effect produced by close follow-up of patients included in research protocols must be considered as to its repercussion on response to trial treatment, adherence to and compliance with starch-controlled crossover zinc treatment scheme was secured for this trial by telephone and personal interviews in which time, interest demonstration, information sharing of particular results and continuous availability of research coworkers were noticed.

2.3. Clinical assessment

Prior to trial an assessment for each clinical history and lab testing was carried out on all participants. A standardized questionnaire was neither applied to each individual to assess physical activity and food frequency nor determined was the nutrient intake. In this trial neither exercise nor food planning was modified. Again, a social support survey that would allow knowing about disease-related mood, responsiveness, and life quality.

Oral drugs assigned by treating physician were previously prescribed to favor type 2-diabetes mellitus patients' glycaemic control.

Previously trained personnel obtained clinical measurements such as weight, height, and blood pressure. Body weight was assessed in fasting state, standing and barefooted, and was recorded in kilos and grams. Height was measured with a metric measuring tape and a square, standing barefooted, heels joined together, arms hanging closely against the sides, and with back on a flat surface. Measurement recording was made in centimeters and millimeters and then, turned into meters.

Classifying overweight and obesity frequency according to specific groups is indicated by Mexican Official Standards [36]. In this trial malnutrition, standard body weight, overweight and obesity indicator was obtained from body mass in-

dex (BMI) calculated by dividing kg weight into meter height squared, which was determined prior to and after each period and treatment. These indicators were used to classify general adult population: "malnutrition" (less than 18 kg/m²), "healthy weight" (from 18.5 to 24.9 kg/m²), "overweight" (from 25.0 to 26.9 kg/m²), "grade-I obesity" (from 27 to 29.9 kg/m²), "grade-II obesity" (from 30 to 39.9 kg/m²) and "grade-III obesity" (IMC > 40 kg/m²).

Following the American Diabetes Association guidelines for diabetes mellitus adults [37] and for type 2-diabetes classification into categories of metabolic control level, Latin-American Diabetes Association criteria [38] were applied in three categories for each lipid parameter as follows: "inadequate" for those having TG concentration equal to or higher than 200 mg/dl, "admissible" those ranging from 150 to 199 mg/dl, "adequate" those having values lower than 150 mg/dl. As regards to TC levels: "inadequate" for those having a concentration equal to or greater than 240 mg/dl; "admissible" those individuals showing concentrations lower than 200 mg/dl and "adequate" for those maintaining values lower than 180 mg/dl. In connection with c-HDLs: "inadequate" for individuals presenting concentrations lower than 35 mg/dl; "admissible" for those ranging from 35 to 40 mg/dl; "adequate" for those having figures higher than 40 mg/dl.

2.4. Laboratory determinations

2.4.1. In blood

The variables analyzed prior to and after each period, with a 12-h fasting, in venous blood sampling collected with vacutainer were as follows: for zinc (by atomic absorption spectrometry at 213.7 nm per acetylene-air-flame atomization) the serum samples were stored at -70 °C up to the day when trace-element quantification [39]; glycosylated hemoglobin A1c (by electrophoresis in Hydrigel, Sebia) in red blood hemolizate stores at 8 °C [40]; glucose (G), TG, TC, and low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol (by colorimetric enzyme methods), HDL-cholesterol (by polyethyleneglycol precipitation) were performed, all in commercial kits (Sera-Pak from Bayer) and VLDL-cholesterol by Friedewald formula [41]. Accuracy or exactness control was assessed in each parameter for quantification. When simultaneously using Sera-check controls from Bayer, the intraserial and between-day reproducibility analysis had variation coefficients smaller than 5%.

2.5. Statistical analysis

A database was set up according to the features characteristic of the trial. All statistical tests were performed by using Windows SPSS program version 10 [42]. Comparisons were made with the Student's *t*-test for paired and dependent samples. All assessments interrelations prior to trial and after Zn²⁺ treatment were established by analysis of Pearson's correlation coefficient. The statistical significance level was taken into account when *P* value was lower than 0.05.

3. Results

3.1. Treatment for diabetes of participating individuals

Conventional-control with oral drugs [43] was established with glibenclamide monotherapy (100%).

3.2. Safety profile of treatment proposed with Zn²⁺

This was similar to the placebo one and none of patients was withdrawn from trial due to supplement-related quantifiable untoward experiences.

3.3. Adherence to treatment scheme

The strategy of maintaining hypoglycemic therapy, along with their life style and taking only one capsule, either zinc sulfate or starch, depending on the case, prior to breakfast per day during 200 days was accepted in 100% of cases. Twenty-seven patients with type 2-diabetes finished the crossover pharmacological scheme; the withdrawal of three patients was because of follow-up loss.

3.4. Results of pretrial assessment

The frequency of BMI variable in type 2-diabetes patient group was as follows: "healthy weight" 18.5% (5/27), "overweight" 14.8% (4/27), "grade-I obesity" 48.14% (13/27) and "grade-II obesity" 18.5% (5/27). There were no patients with "malnutrition" or "grade-III obesity".

The anthropometric and biochemical characteristics are summarized in Table 1. The increased figures of venous glycemia correlate positively and significantly with the percentage of glycosylated hemoglobine ($R = 0.52$, $P = 0.01$), common condition in diabetic patients.

3.5. Results after treatment with Zn²⁺

As it is seen in Table 2, no statistically significant differences were found prior to and after Zn²⁺ treatment in glucose levels as well as in the percentages of glycosylated hemoglobin.

Glucose serum concentrations and glycosylated hemoglobin correlated in a positive way with TC in type 2 diabetic patients ($R = 0.40$, $P = 0.025$ and $R = 0.32$, $P = 0.048$, respectively).

Uncontrolled glycemic level remained the same in Zn²⁺ post-treatment.

Due to the zinc sulfate administration in diabetic patients (see Table 2), a statistically significant rise occurred in circulating Zn²⁺ concentration ($P = 0.001$).

In the same Table 2, when compared prior to and after Zn²⁺ treatment in the studied individuals, decreased serum concentrations were observed with statistically significant differences from those of TG ($P = 0.02$), TC ($P = 0.01$) and those corresponding to very LDL ($P = 0.03$).

When laboratory assays were finished, participants were given the results on the data registry sheet for medical attention and follow-up.

The main measurement of Zn²⁺ treatment efficacy after a 12-week period was increased HDL cholesterol since their concentration was 41.55 ± 12.9 mg/dl prior to treatment and 60.0 ± 13.14 ($P = 0.002$) after treatment (Table 2). On the contrary, the Zn²⁺ supplements had no influence in LDL cholesterol levels measured in the same patients.

With de administered Zn²⁺ as it was shown in Section 2, there was no correlation between serum zinc, lipid levels and lipoproteins after Zn²⁺ treatment.

On the other hand, there was correlation between glycemia and percentage of A1c ($R = 0.67$, $P = 0.01$) after Zn²⁺ treatment, situation similar to the one noticed before treatment with the above-mentioned element.

Table 2 also displays the results obtained with placebo. In this table we can see that there were no statistically significant differences, except for HDL-c ($P = 0.02$) in which there was a decreased concentration from 40.55 ± 11.85 at the outset to 33.07 ± 13.52 mg/dl after a 12-week starch period.

The effects of Zn²⁺ treatment on TG (Panel A), TC (Panel B) and HDL-c (Panel C) levels in diabetic patients classified with different lipid profile and BMI categories are shown in Fig. 1. Zn²⁺ is herein shown to influence in the three lipid parameters (see changes in bar colors from black to white, trough gray) when re-placing the patient already classified as well-nourished or healthy weight, with overweight or obesity grades-I and -II in other risk category given the established concentration for TG, TC and HDL-c. The most outstanding

Table 2
Average \pm standard deviation of biochemical variables prior to and after Zn²⁺ and starch treatments. Twenty seven type 2 diabetic patients. Student's *t*-test for paired samples

| Biochemical parameter | Zinc sulfate (Zn ²⁺) | | | Placebo (starch) | | |
|-----------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| | Pre-trial | Post-trial | Significance (post vs. pre) | Pre-trial | Post-trial | Significance (post vs. pre) |
| Glucose (mg/dl) | 160.61 \pm 62.53 | 170.99 \pm 81.16 | 0.47 | 157.74 \pm 48.36 | 164.51 \pm 61.62 | 0.48 |
| Glycosylated hemoglobin (%) | 8.94 \pm 3.33 | 8.78 \pm 4.26 | 0.78 | 8.78 \pm 3.88 | 8.88 \pm 3.87 | 0.85 |
| Zinc (μ m/l) | 13.77 \pm 2.95 | 22.80 \pm 5.20 | 0.001 ^a | 14.58 \pm 3.53 | 13.90 \pm 2.90 | 0.40 |
| TC (mg/dl) | 211.44 \pm 91.18 | 181.77 \pm 70.86 | 0.02 ^a | 207.81 \pm 60.96 | 209.22 \pm 57.00 | 0.42 |
| TC (mg/dl) | 198.77 \pm 47.49 | 180.0 \pm 40.28 | 0.01 ^a | 197.33 \pm 42.80 | 199.57 \pm 35.86 | 0.39 |
| VLDL-cholesterol (mg/dl) | 41.74 \pm 17.12 | 36.25 \pm 14.02 | 0.03 ^a | 41.55 \pm 12.24 | 41.05 \pm 12.01 | 0.38 |
| HDL-cholesterol (mg/dl) | 41.55 \pm 12.90 | 60.0 \pm 13.14 | 0.002 ^a | 40.55 \pm 11.85 | 33.07 \pm 13.52 | 0.02 ^a |
| LDL-cholesterol (mg/dl) | 101.05 \pm 37.57 | 104.11 \pm 38.08 | 0.22 | 99.88 \pm 28.43 | 106.30 \pm 29.25 | 0.08 |

^a Statistical significance when $P < 0.05$.

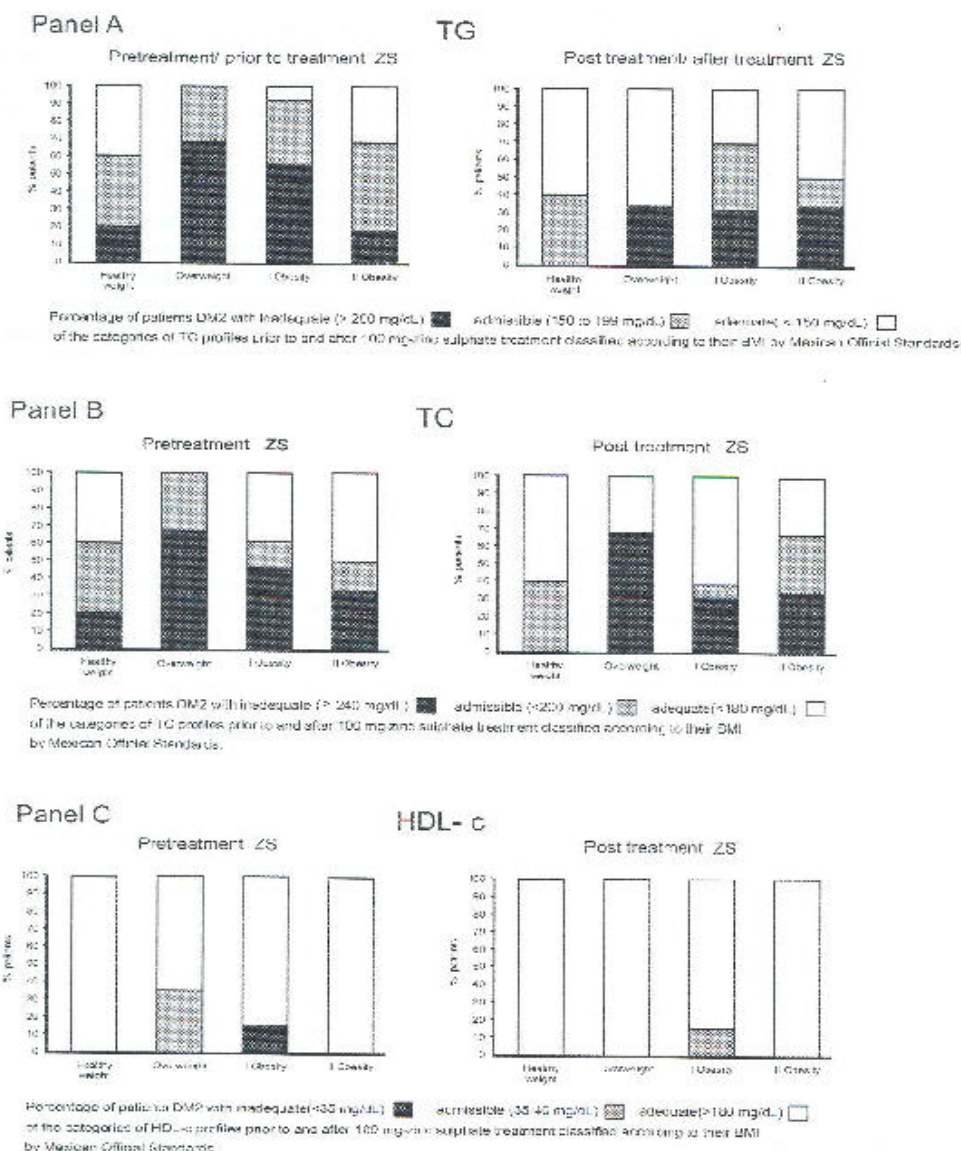


Fig. 1. Effect of Zn^{2+} treatment (see Section 2) on TG (Panel A), TC (Panel B) and HDL-c (Panel C) levels in type 2-diabetes patients with different lipid profile and BMI categories.

Percentage of patients DM2 with ■ inadequate (> 200 mg/dl); ▨ admissible (150–199 mg/dl); □ adequate (≤ 150 mg/dl) of the categories of TG profiles prior to and after 100 mg zinc sulfate treatment classified according to their BMI by Mexican Official Standards.

Percentage of patients DM2 with ■ inadequate (> 240 mg/dl); ▨ admissible (< 200 mg/dl); □ adequate (< 180 mg/dl) of the categories of TC profiles prior to and after 100 mg zinc sulfate treatment classified according to their BMI by Mexican Official Standards.

Percentage of patients DM2 with ■ inadequate (< 35 mg/dl); ▨ admissible (35–40 mg/dl); □ adequate (> 40 mg/dl) of the categories of HDL-c profiles prior to and after 100 mg zinc sulfate treatment classified according to their BMI by Mexican Official Standards.

change in diabetic patients was in HDL-c, particularly those having overweight because they went through from “admissible” to “adequate” category (greater than 40 mg/dl) and in individuals with grade-I obesity, from “inadequate” (lower than 35 mg/dl) to “admissible” (35–40 mg/dl) category after Zn^{2+} treatment.

4. Discussion

If diabetes chronic complications occur between 5 and 10 years after being diagnosed [44,45] and are closely related with their metabolic disorder and severity degree, which depends on its duration [46–48], the actions taken on identifying

patients with borderline risk figures will redound to a better quality life.

CVD prevention is known to be key to the diabetes management for associated morbidity and mortality [49]. Recent studies such as the one of Diabetes Prevention Program Research Group [50] and of Finnish Diabetes Prevention Study Group [51] indicate that changes in diet and increased physical activity allow weight loss, which may prevent and postpone the complication development in diabetic individuals having high risks, thereby reducing drug costs in health institutions and lengthy hospital stay for patients [52], but this has not been enough.

In this trial diabetic individuals were classified according to their BMI. Most of them were placed with grades-I and -II obesity. With Zn^{2+} treatment a downward tendency in body weight was produced in participants. This outcome agrees with the variability of informed response for obese patients in the literature. Such variability is explained by race, gender and age differences and by the body fat amount [53,54].

Daily zinc intake and in other doses has been reported to benefit obese patients because of body fat decrease. Zinc treatment has also been observed to raise body defenses in immunosuppressed patients [55] and participants in this trial mentioned having general well being.

Again, the main untoward effects are produced in high doses of the element, which are related with gastrointestinal system: flatulence, meteorism, abdominal pain and diarrhea [56].

By pretrial assessment, type 2-diabetes and metabolically disordered (glucose 160.61 ± 62.53 mg/dl and A1c 8.94 = 3.33%) patients were found to present decreased serum zinc levels with a statistically significant difference as regards the obtained average data in healthy Mexican adult male group with no inherited diabetes background and with the same age as those of the studied sample (13.77 ± 2.95 vs. 21.1 ± 4.16 $\mu\text{mol/l}$, $P = 0.0001$). The average figure is higher than the one reported in type 1-diabetes by Arreola et al. [57] (11.24 ± 2.95 $\mu\text{mol/l}$).

It is important to point out that, in the 27 participating patients with metabolic disorder and low element levels measured during trial, the 12-week daily administration of 100 mg resulted in an average recovery almost twice as much as the element amount (22.8 ± 5.70 $\mu\text{mol/l}$) in their bloodstream, which is equivalent to the one observed in non-diabetic Mexican values measured in our laboratory. In this trial, the attained peak figure for micronutrient after supplementation in diabetic individuals was 31.62 $\mu\text{mol/l}$.

After zinc treatment, only glucose concentration correlated with hypercholesterolemia ($R = 0.40$, $P = 0.025$).

On the other hand, in some studies conducted by other authors, weight loss with drug therapies has been demonstrated to improve LDL cholesterol concentrations. Our studied sample presented some tendency to the first aspect, but with regard to the aforementioned lipoproteins, we point out that values from pretrial assessment were the "desirable" ones because they could be linked to a low cardiovascular risk and that a

statistically significant effect was not found after Zn^{2+} treatment. This is perhaps due to the fact that most subjects were going through obesity in addition to diabetes, and according to the information available in the literature, obese males are known to be more resistant to the lipid-lowering drug effect [58,59].

"The modified lipid profile" improves diabetic patients' life quality because even when the natural history of the disease may be presenting some complications of its own, the diabetic patients' high risk of developing arteriocoronary disease [60] may be decreased with the abovementioned element.

In this trial Zn^{2+} treatment produced a change in metabolic profile measured for TG, TC and HDL, LDL and VLDL cholesterol levels. With the outcome analysis there was considered to be decrease in TG concentration (from 211.44 to 181.77 mg/dl, $P = 0.02$), which coincides with Wood et al.'s [61] work, but developed by non-diabetic persons, and as to weight loss for at least 1 year in length by means of changes in feeding plans. Also, there was reduction in TC (from 199 to 180 mg/dl, $P = 0.01$), and increase in HDL cholesterol (from 41.55 to 60.0 mg/dl, $P = 0.002$), which indicate that its administration improves the individual's metabolic condition with diabetic disorder, and that this could help diminish the risk for patients to present cerebral infarction and/or stroke later in their life.

There is been a nationwide impetus for reducing the serum cholesterol concentrations because the decrease in high blood cholesterol reduces coronary heart disease occurrence [62]. The multiple-objective strategy in patients with primary hypercholesterolemia in coadministration of presently available lipid-lowering drugs meets with limitation because of non compliance, intolerance, carry-over effects or pharmacological interactions [63].

It turns out to be interesting to point out the similarity between zinc sulfate effects in diabetic patients and α -blocker treatment in dislipidemic and hypertensive individuals, since these are reported to be capable of increasing HDL cholesterol at the same time as reducing TC, even though whether this is beneficial in long-term therapeutics remains uncertain [64,65].

In this trial, HDL cholesterol concentration was shown to decline in a statistically significant fashion without the supplement administration and during placebo treatment in the previously mentioned patients, and we think it was because of the evolution typical of diabetes.

The absence of correlations between zinc, lipids and lipoproteins after supplement treatment with the administered dose may be due to fact that nutrient intake, exercise or stress plays an important role in diabetic disorder, and that our participants were not assigned to any specific planning for controlling the abovementioned variables.

5. Conclusion

Zn^{2+} treatment administered to patients with the abovementioned characteristics and in 12-week daily doses is therefore demonstrated to lead to changes in metabolic profile and improve the HDL cholesterol blood levels (cardioprotective) as

well as the micronutrient. Hence, this could be a feasible strategy favoring the life quality of those who have risk factors for other diseases in addition to diabetes [66,67].

Acknowledgments

This research was supported by CONACyT PFP-20-93.

References

- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors and 12 years cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–44.
- Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. México. Editor. 2003. Cuadernito Núm. 20.
- Haffner SM. Impaired glucose tolerance, insulin resistance and cardiovascular disease. *Diabet Med* 1997;14:S14–8.
- Islas S, Revilla MC. In: Diabetes y dislipidemias. En: Islas S, Revilla-Monsalve MC editores. Diabetes mellitus. Tercera edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 484–99.
- Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care Health Module* 2003;26:S5–S20.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Intensive treatment of the diabetes and complications in the DM1D. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- La diabetes mellitus tipo 2: guía diagnóstico terapéutica. *Rev Mex IMSS* 1997;35(5):353–68.
- American Diabetes Association. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. Third edition. Clinical Education Series; 1998.
- Alpizar Salazar M. Enfermedad cardiovascular y diabetes. En: Guía para el manejo integral del paciente diabético. Serie Fascicular. Editorial El Manual Moderno. S.A. de C.V.; 2001. p. 107.
- Aguilar SAC, Gómez PJF, Lemán GI, Vázquez CHC, Pérez MO, Posadas RC. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias: posición de la Sociedad mexicana de nutrición y endocrinología. *Rev End Nutr* 2004; 12(1):7–11.
- Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr* 2000; 130:1350S–1354S.
- King JC, Sharies DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000;130:1260S–1366S.
- Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr* 2003;133:1485S–1489S.
- Arreola F, Paniagua R, Díaz-Benussien S, Urquiza B, López-Montaña E, Partida-Hernández G, et al. Bone mineral content, 25-hydroxycalciferol and zinc serum levels in insulin dependent (type I) diabetic patients. *Arch Invest Med (Mex)* 1990;21:195–9.
- Paniagua R, Arreola F, Herrera J, Pérez A, Díaz S, Moncragón L, et al. Impaired androgen synthesis in uremic patients. Evidence of enzymatic blockage and a possible role of zinc. *Rev Invest Clin* 1981;32:14–21.
- Demández JA, Paniagua R, Arreola F, Herrera J, Pérez A, Díaz S, et al. Endocrine profile, in patients with chronic renal failure under zinc replacement. *Arch Androl* 1982;9:167–9.
- Baumgartner TG. Trace elements in clinical nutrition. *NCP* 1993;8(6): 251–63.
- Endin SO, Dodson GG, Cutfield JM, Cutfield SM. Role of zinc in insulin biosynthesis. Some possible zinc-insulin interactions in the pancreatic B-cell. *Diabetologia* 1980;19(3):174–82.
- Ward NI. Assessment of zinc status and oral supplementation in anorexia nervosa. *J Nutr Med* 1990;1:171–7.
- Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17(2): 109–15.
- Moondin EA, Pailla M, Hoogwer B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J. Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care* 1994;17(5):464–79.
- O'Connell BS. Selected vitamins and minerals in the management of diabetes. *Diabetes Spectrum* 2001;14(3):133–48.
- Arreola F, Flores S, Junco E, Moncragón L, Díaz-Benussien S, Pérez-Pastén E, et al. Effect of zinc on somatomedin-C concentration in insulin-dependent diabetic children. *Diabetes* 1989;38(Suppl 2):1241–A.
- Arreola T, Licea M, Moncragón L, Partida-Hernández G, Díaz-Benussien S, Pérez-Pastén E, et al. Thyroid function in insulin-dependent diabetic children under zinc replacement. *Diabetes* 1990;39(Suppl 1):291–A.
- Arreola T, Herrera R, Junco E, Díaz-Benussien S, Pérez-Pastén E, Partida-Hernández G. Effect of zinc replacement on gonadal function (type I diabetes mellitus). *Diabetes* 1991;40(Suppl 1):4501–A1.
- Arreola F, Flores S, Junco E, Moncragón L, Díaz S, Mendoza F, et al. Efecto del zinc sobre somatomedina-C y velocidad de crecimiento en niños con diabetes mellitus tipo I. *Boletín Med Hosp Infant Mex* 1992;49(10): 739.
- Toure P, Dehannou PY, Perrot A, Haffner S, Roussel AM. Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retinal degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:282–8.
- Urquiza B, Paniagua R, Pérez E, Exaire E, Arreola F, Junco E, et al. Mejoría en las concentraciones séricas de hormonas tiroideas en insuficientes renales crónicos, después de la administración oral de zinc. *Arch Invest Med (Mex)* 1982;13(Suppl 1):10.
- Arreola F, Paniagua R, Pérez A, Díaz S, Junco E, Villalpando S, et al. Effect of zinc treatment on serum thyroid hormones in uremic patients under peritoneal dialysis. *Horm Metab Res* 1993;25(10):539–42.
- Sustrova M, Strahak V. Thyroid function and plasma immunoglobulin in subjects with Down syndrome (DS) during ontogenesis and zinc therapy. *J Endocrinol Invest* 1994;17:585–90.
- Relea P, Revilla M, Ripoll F. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type-I osteoporosis. *Age Ageing* 1995;24:303–7.
- Gómez García A, Magaña GP. Papel del cromo y del zinc en el metabolismo de la insulina. *Rev Mex IMSS* 2004;42(4):347–52.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000;284(23): 3043–5.
- Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr* 1955;2(Suppl 3):62–5 (G1).
- Taylor A. Detection and monitoring of disorders of essential trace elements. *Ann Clin Biochem* 1996;33:486–510.
- NOM-174-SSA1-1998. Norma Oficial Mexicana. Para el Manejo integral de la obesidad. *Diario Oficial de la Federación* 12 Abril 2000.
- American Diabetes Association. Clinical practice recommendations standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:S4–S36.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Control clínico y metabólico de la DM2. *Rev. Assoc. Latinoam. Diab.* 2000; Suppl 1, ed. Extraordinaria.
- Butrimovitz GP, Podt WC. The determination of zinc in blood plasma by atomic absorption spectrometry. *Anal Chim Acta* 1977;94:63.
- Sebia HYDRASIS. International handbook. France: International Sebia Inc.; 1998.
- International Lipid Information Bureau. In: The ILIB lipid handbook for clinical practice. Argentina: Waverly Hispanics, S.A.; 1998. p. 26–50 (137–141).
- Green BS, Salkind JN, Akay MT. In: Using SPSS for windows. Analyzing and understanding data. Second edition. New Jersey: Prentice Hall; 2000. p. 143–8 (231–242).
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- Bakker JA. Detection of microalbuminuria. *Diabetes Care* 1999;22(2): 307–13.
- DeZeeuw RA. Diabetes nephropathy. Etiologic and therapeutic considerations. *Diabetes Rev* 1995;3:510–64.
- Gross LJ, De Zeeuw JM, Silveiro PS. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005;38(1):76–88.

- [47] American Diabetes Association, American College of Physicians, American Academy of Ophthalmology. Screening guidelines for diabetic retinopathy, clinical guidelines. *Ophthalmology* 1992;99:1626–8.
- [48] Vázquez-Vega B, Meza MI M, Islas S. Nefropatía diabética. In: Islas S, Revilla-Monsalvo MC, editors. *Diabetes mellitus*. Tercera edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 330–47.
- [49] Estadística del Sector Salud y Seguridad Social. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Cuaderno 17. México; 2001. pp. 60–63.
- [50] Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RT, Luchsinger JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393–403.
- [51] Finnish Diabetes Prevention Study Group, Tuomi T, Lindström J, Eriksson JC, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344(18):1343–50.
- [52] Bastarrachea AR, Leviade-Molina H, Vázquez-Chavez C. Análisis crítico de los nuevos criterios que sustentan el diagnóstico de prediabetes. *Rev End Nutr* 2004;12(2):90–5.
- [53] Amador ROL, Lagorreta-Sobremón I. Distribución de grasa corporal en diabéticos tipo 2, como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Med IMS* 2005;43(3):199–201.
- [54] Howard BV, Davis MP, Pettitt DJ. Plasma and lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in the Pima Indians. Distributions differing from those of Caucasians. *Circulation* 1983;68:714–74.
- [55] Klaus-Tejgø I, Loftus R. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2003;133:1452S–1456S.
- [56] Abdel-Magzouf AR, Gehme FW. A review of the biochemical roles, toxicity and interactions of zinc, copper and iron. I. Zinc. *Vet Hum Toxicol* 1990;32–9.
- [57] Arrenla F, Paniagua R, Herrera J, Diaz S, Mondragón L, Bermudez JA, et al. Low plasma zinc and androgen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Androl* 1986;16:151–4.
- [58] Seidell JC, Cavigoli M, Deslypere JP. Body fat distribution in relation to serum lipids and blood pressure in 38-years-old European men. The European for Distribution Study Atherosclerosis 1991;86:251–60.
- [59] Howard VB. Obesidad y metabolismo de las lipoproteínas: relación con la enfermedad cardiovascular. In: Fletcher IG, Grundy MS, Hayashi L, editors. *Obesidad, impacto en la enfermedad cardiovascular*. Segunda edición. España: Futura Publishing Company, Inc; 2002. p. 87–97.
- [60] American Medical Association. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2422.
- [61] Wood PD, Stefanick ML, Williams PT. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991;325:461–6.
- [62] Boren BF. Anomalías de los lípidos. In: Tierney J, ML, McPhee JS, Papadakis AM, editors. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 37a edición. México city: Editorial El Manual Moderno SA de CV; 2002. p. 1217–30.
- [63] 51ª Sesión Científica Anual del American College of Cardiology Foundation. Atlanta, GA. Edit. por Inter sistemas, S.A. de C.V. México; 2003.
- [64] Massie MB. Hipertensión Sistémica. In: Tierney Jr, ML, McPhee JS, Papadakis M, editors. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 37a edición. México city: Editorial El Manual Moderno SA de CV; 2002. p. 447–73.
- [65] Ornoff Jr RH, Flack JM, Grandis GA. For the treatment of mild hypertension study (TCMHS) Research Group. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996;275:1549–56.
- [66] Alexander CM, Lannaman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52(5):1213–4.
- [67] Hambidge M, Cousins JR, Costello RR. Introduction. In: Zinc and health: current status and future directions. *J Nutr* 2000;130: 341S–343S.



El jurado designado por las Divisiones de Ciencias Biológicas y de la Salud de las Unidades Iztapalapa y Xochimilco de la UAM, aprobó la tesis que presentó:

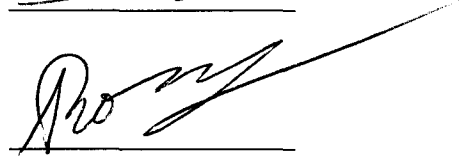
GUADALUPE PARTIDA HERNÁNDEZ

El día 08 de noviembre de 2007.

Doctora María Cristina Revilla Monsalve.



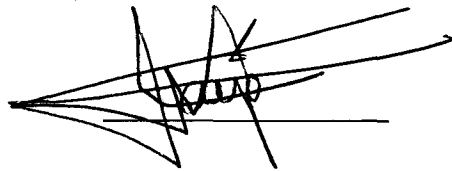
Doctor Rubén Román Ramos.



Doctora Marisa Cabeza Salinas.



Doctor Alfonso Efraín Campos Sepúlveda.



Doctor Sergio Islas Andrade.

