



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA IMSS**

TESIS

**“RELACIÓN ENTRE MAGNESIO Y FUNCIÓN RENAL EN
PACIENTES CON DM TIPO 2”**

PRESENTA:

p.Q.F.B. MIGUEL ANGEL PATIÑO PATIÑO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

ASESOR:

Doctora en Ciencias ANEL GÓMEZ GARCÍA

MORELIA, MICHOACÁN, NOVIEMBRE DE 2016

Dedico y agradezco esta tesis a...

Eso por lo que nos levantamos día a día para dar lo mejor de cada uno de nosotros, que recibimos de cada una de las personas que nos rodean y nos alienta a seguir. Que entregamos en cada una de nuestras acciones de bondad, un abrazo, un beso hacia los nuestros. Hablo claramente del amor, que para mí lo es todo, es lo que impulsa a la vida, su fuerza, la vida misma. Eso es lo que yo espiritualmente puedo llamar Dios. Gracias.

A mis padres. En primer lugar, a mi mamá María Remedios Patiño que ha sido el motor principal para que yo culmine mis estudios, que ha sido la más atenta en apoyar el embarque de esta aventura universitaria. A mi papá Miguel Patiño, que, aunque ausente, ha sido el único soporte de mi familia siempre. Los amo mucho a los dos, mucho. Gracias por todo.

A mi hermana mayor María de los Milagros Patiño, que siempre aparte de apoyo, estuvo como un atento oído escuchando todas mis aventuras estudiantiles morelianas y las de preparatoriano ella sola. Además, es la segunda mamá más chistosa que tengo según ella.

A la nueva integrante. Leonorita que me inspira a ser mejor cada día, aunque ella todavía no lo sepa aún.

A mis amigos. Porque decir familia de debe considerar más allá de solo la sangre, a mi familia se han unido personas increíbles a través de estos ya 6 años, muchas gracias a esa familia que uno elige llamada amigos, como lo son Jocelyn Castillo, Eduardo Montero, Hugo Fernández, Fany Castro, Maribel Segura.

Los que se unieron más tarde, Alejandro Béjar, Iñaki Durán, Esteban Torres, Andrea Cacho, Joel García, Carlos Hernández, Paty Ramírez, Ángeles Bucio, Joel García, Nataly Díaz, pero que no son menos importantes y con cada uno tengo un lazo igual de especial que con los que inicie la carrera.

Muchos compañeros que fueron clave y parte muy importante, Briseida, Miguel, Jackelin, Wendy, Javier, Vania, por nombrar algunos.

Los que estaban mucho antes y todavía están como Xóchitl, Miguel Alejandro.

A la directora de tesis. La D.C. Anel Gómez, que me acepto como su tesista aunque llegue todo loquillo un día de repente a su oficina y desde ese momento tuvo y tiene gran paciencia guiándome; aunque te eche su mirada matadora sino puedes abrir el revco; gracias por dejarme compartir por este corto periodo en su laboratorio. Y muchas gracias por ayudarme a culminar este pequeño sueño que dará inicio a muchos más.

A todos mis profesores, que me compartieron un tanto de su gran saber, no solo conocimientos sino también aportaron más con su gran calidez como personas como lo son la D.C. Sandra Sánchez un amor de persona, amable, sencilla y humilde; la E.H.D.L. Judith Prieto que fue un ángel en el camino, pero al fin un ángel muy grande y maravilloso que ayudo a un alumno, de los cientos que tiene a recuperar salud.

Profesores como la Q.F.B. Guadalupe Pérez, el Q.F.B. Ernesto Rincón, la Q.F.B. Mireya Ramos, la Q.F.B. Adriana Tena, el QFB. Oscar Muños, la M.C. Cintia Aire, el Q.F.B. Andrés Ramírez, la M.C. Flora Matías, la Q.F.B. Armida Sánchez, la Q.F.B. Elsa Rodríguez, el Ing. Ricardo Molina, la D.C. Martha Estrella García, grandes seres humanos, siempre atentos a con sus estudiantes y con carácter para formarlos como verdaderos Q.F.B.'s y además como grandes personas.

A los revisores de tesis. Virginia Campos y Jesús Villagómez; que además de revisor es un muy buen amigo.

A mi **Facultad de Químico Farmacobiología** y a la **Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**, mi alma mater. Soy un orgulloso Nicolaita de corazón.

Y bueno, a quien no haya nombrado sabe que fue parte grande o pequeña de este sueño que se cumple, también a ti, MUCHAS GRACIAS...

CONTENIDO.

CONTENIDO.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.	IV
ÍNDICE DE GRÁFICOS.	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	V
ABREVIATURAS.....	VI
RESUMEN.....	VIII
SUMMARY.	IX
I. INTRODUCCIÓN.	1
1. Diabetes Mellitus.....	1
1.1 Antecedentes.	2
1.2 Causas.	4
1.3 Transportadores de glucosa.	8
1.4 Clasificación de la DM.	10
1.5 Síntomas de DM.	16
1.6 Diagnóstico.	17
1.7 Prediabetes.	18
1.8 Complicaciones en DM.....	19
2. Función renal.....	19
2.1 Membrana capilar glomerular.	23
2.2 Reabsorción tubular.	24
2.3 Fallo renal.	25
2.4 Hipertensión y DM.	26
3. Magnesio.....	26
3.1 Fuentes de Mg.	27
3.2 Concentraciones de Mg en el organismo.	28
3.3 Absorción y regulación de Mg.	29
3.4 Mg y enfermedades.	33
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
III. JUSTIFICACIÓN.....	36

IV. HIPÓTESIS.....	37
V. OBJETIVO GENERAL.....	37
VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
VII. MATERIALES Y MÉTODOS.....	38
1. Criterios de selección de pacientes.....	38
1.1 Criterios de inclusión.....	38
1.2 Criterios de exclusión.....	39
2. Variables del estudio.....	39
2.1 Descripción operativa de variables.....	39
3. Metodología.....	41
3.1 Firma de consentimiento informado.....	41
3.2 Aplicación de preguntas.....	42
3.3 Colecta de muestra venosa.....	42
3.4 Colecta de muestra de orina.....	42
3.5 Análisis de las muestras.....	42
3.6 Análisis de la función renal.....	43
4. Determinaciones bioquímicas.....	43
4.1 Ácido úrico.....	44
4.2 Colesterol.....	45
4.3 Colesterol HDL.....	46
4.5 Creatinina.....	47
4.6 Glucosa.....	48
4.7 Triglicéridos.....	49
4.8 Microalbúmina.....	50
4.9 Magnesio.....	52
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	53
IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	54
X. RESULTADOS.....	55
1. Comorbilidades.....	56
1.1 Obesidad.....	56
1.2 Hipertensión arterial.....	56
2. Evaluación de la función renal.....	65

XI. DISCUSIÓN.	71
XII. CONCLUSIONES.	76
XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	77
XIV. BIBLIOGRAFÍA.	78
XVI. ANEXOS.	85
1. Carta de consentimiento informado.	85
2. Hoja de recolección de datos.	91

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Curva de tolerancia a la glucosa en sangre.....	2
Figura 2. Localización y partes del páncreas.	5
Figura 3. Esquema de la proinsulina que se convierte en insulina y péptido C.	6
Figura 4. Vías de señalización de la insulina.....	8
Figura 5. Corte de un riñón humano.	20
Figura 6. Diagrama de una nefrona.	21
Figura 7. Circulación renal.....	22
Figura 8. Estructura del glomérulo.	24
Figura 9. Vías de absorción intestinal de Mg.....	30
Figura 10. Regulación de Mg en el organismo.....	31
Figura 11. Regulación renal de Mg en la nefrona.....	32
Figura 12. Reacción Elisa tipo Sándwich para identificación de albúmina.	50

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

Gráfico 1. Causas de mortalidad en México asociadas a DM.	4
Gráfico 2. Causas de mortalidad en Michoacán asociadas a DM.	4
Gráfico 3. Recta obtenida por ajuste de mínimos cuadrados de concentraciones patrón 0.0015, 1.5, 6, 25 y 100 mg/dL.	52
Gráfico 4. Concentraciones medias de Mg sérico en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.....	59
Gráfico 5. Frecuencia de consumo de frutas ricas en Mg en el grupo <10 (A) y ≥ 10 años con DM2 (B).	60
Gráfico 6. Frecuencia de consumo de granos y semillas ricos en Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.....	61
Gráfico 7. Frecuencia de consumo de carnes ricas en Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.	62

Gráfico 8. Frecuencia de consumo de vegetales ricos en Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.....	63
Gráfico 9. Consumo de otros alimentos con contenido de Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.....	64
Gráfico 10. Concentraciones medias de creatinina en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.....	65
Gráfico 11. Concentraciones medias de microalbúmina en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.	66
Gráfico 12. Función renal evaluado por Cockcroft-Gault en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.	67
Gráfico 13. Concentraciones de Mg de acuerdo a cada etapa de la enfermedad renal en los pacientes con DM2.	68
Gráfico 14. Correlación entre concentración sérica de Mg y función renal en los pacientes con DM2.	69
Gráfico 15. Correlación entre edad y función renal en los pacientes con DM2.....	70

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Ubicación de los transportadores GLUT y el tipo de carbohidrato que es transportado.	10
Tabla 2. Clasificación de la diabetes tipos MODY y los genes afectados a los que se asocia la aparición de este tipo de diabetes y afección particular generada.	13
Tabla 3. Tabla de referencia para el diagnóstico de laboratorio para DM.	18
Tabla 4. Alimentos ricos en Mg.	28
Tabla 5. Descripción de variables.	39
Tabla 6. Clasificación de las etapas de la enfermedad en daño renal.	43
Tabla 7. Características clínicas de los pacientes en estudio.....	55
Tabla 8. Frecuencia del número de antihipertensivos que tienen prescritos los pacientes con DM2.	57
Tabla 9. Porcentaje de consumo de fármacos para controla la HTA.....	57
Tabla 10. Características bioquímicas de los pacientes en estudio.....	58

ABREVIATURAS.

d^2 : Error aceptado.

p_0 : Prevalencia.

q_0 : $1 - p_0$.

z_{α}^2 : Índice de confianza.

$^{\circ}\text{C}$: Grado centígrado.

μL : Microlitros.

a.a.: Aminoácidos.

a.C.: Antes de Cristo.

A: Absorbancia.

A1C: Fracción de la hemoglobina glicosilada.

ADA: American Diabetes Association.

ADH: Hormona antidiurética o vasopresina.

ADP: Adenosin difosfato.

Anti-GAD: Anti-decarboxilasa del ácido glutámico.

ATL: Asa ascendente delgada.

ATP: Adenosin trifosfato.

Ca: Calcio.

CHOD: Colesterol oxidasa.

CKD: Chronic kidney disease.

cm: Centímetro.

CT: Colesterol.

DCPS: Diclorofenol Sulfonato.

DE: Desviación estándar.

dL: Decilitro.

DM: Diabetes Mellitus.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

DTL: Asa delgada descendente.

EPO: Eritropoyetina.

ERC: Enfermedad renal crónica.

F: Femenino.

FG: Filtrado glomerular.

FR: Función renal.

g: Gramos.

GLHD: Glutamato deshidrogenasa.

GLUT: Transportador de glucosa.

GOD: Glucosa oxidasa.

GP: Glicerol fosfato.

GPO: Glicerol-3-oxidasa.

h: Hora.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HLA: Antígenos leucocitarios humanos.

HTA: Hipertensión arterial.

IA-2 e IA2 β : Transmembrana tirosin-fosfatasa.

IAA: Anti-insulina.

ICA: Anticuerpos anti-islotos.

ICC: Índice cintura cadera.

IFG: Índice de filtrado glomerular.

IMC: Índice de masa corporal.

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía.

K: Potasio.

kg: Kilogramo.

L: Litro.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

M: Masculino.

m: Metro.

mEq: Mili equivalentes.

Mg: Magnesio.

mg: Miligramos.

min: Minutos.

mL: Mililitros.

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young.

Na⁺: Ion sodio.

NaCl: Cloruro de sodio.

NAD⁺: Nicotin adenin dinucleótido oxidado.

NADH: Nicotin adenin dinucleótido reducido.

nm: Nanómetros.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: Presión Arterial.

PAD: Presión arterial diastólica.

PAS: Presión arterial sistólica.

POD: Peroxidasa.

rpm: Revoluciones por minuto.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TG: Triglicéridos.

RESUMEN.

La Diabetes Mellitus (DM) se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial y en el segundo a nivel nacional. La diabetes es un factor iniciador y la causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC). El magnesio (Mg) es el cuarto catión más abundante en el organismo y el de segunda mayor importancia. Está relacionado con múltiples funciones enzimáticas, proteicas y de aprovechamiento de energía. En DM se ha observado que regularmente se encuentra en concentraciones bajas y en casos en los que se encuentra en niveles normales, la glucemia en estos pacientes se encuentra mejor regulada. Por lo que se busca encontrar una relación entre una dieta rica en Mg y el retraso de la pérdida en la función renal en pacientes con DM tipo 2.

Palabras clave: Mg, Función renal, Diabetes Mellitus.

SUMMARY.

Diabetes Mellitus (DM) has become one of the major public health problems worldwide and the second at the national level. Diabetes is an initiating factor and the most common cause of chronic kidney disease (CKD). Magnesium (Mg) is the fourth most abundant cation in the body and the second most important. It is related to multiple enzymatic, protein and energy utilization functions. In DM, it has been observed that it is regularly found in low concentrations and in cases in which it is in normal levels, the glycemia in these patients is better regulated. Therefore, it is sought to find a relationship between a diet rich in Mg and delayed loss of renal function in patients with type 2 DM.

Keywords: Mg, Renal function, Diabetes Mellitus.

I. INTRODUCCIÓN.

1. Diabetes Mellitus.

De acuerdo con la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA), la Diabetes Mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas de patogenia multifactorial y poligénica. Estas se caracterizan por la presencia crónica de hiperglucemia, resultado de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina sobre las células [1]. La insulina es la hormona encargada de dar la señal de introducir la glucosa en el citoplasma celular, ya que todas las células del cuerpo necesitan de este carbohidrato para producir energía y así poder realizar todas sus funciones normales. Los pacientes con DM se caracterizan por tener alteraciones de carbohidratos, pero no solo en esto sino también, en el metabolismo de proteínas y lípidos.

Las personas con diabetes presentan hiperglicemia, debido a que su cuerpo no puede movilizar la glucosa desde la sangre hasta los adipocitos y células musculares para quemarla o almacenarla como energía, y dado que el hígado produce demasiada glucosa y la secreta en la sangre (**Figura 1**), estas personas siempre están cansadas por tener un exceso de energía circulando, en lugar de ser utilizada. La glucosa alcanza niveles superiores a lo que se considera normal en personas sanas.

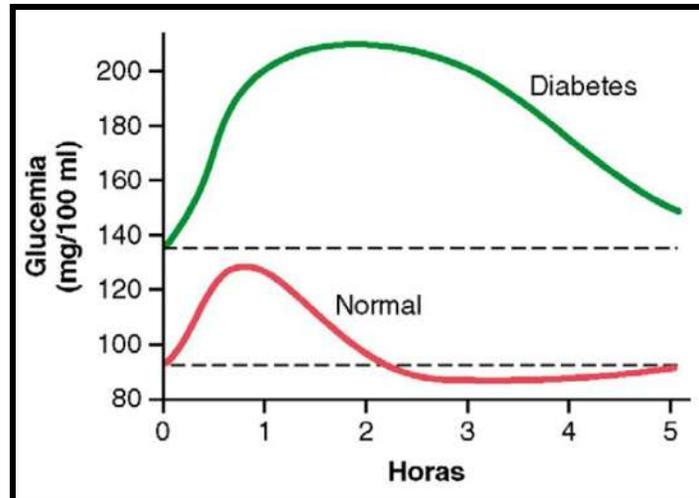


Figura 1. Curva de tolerancia a la glucosa en sangre.

En personas sanas los niveles de glucosa están en valores de 70 mg/dL en ayunas, en enfermos diabéticos estos niveles se elevan por encima de 126 mg/dL normalmente en ayunas [14].

1.1 Antecedentes.

La diabetes es conocida desde la era cristiana. En el papiro de Eber descubierto en Egipto, correspondiente al siglo XV a.C. se describen los síntomas que parecen concordar con la diabetes. En el siglo II Galeno también se refirió a la diabetes [2]. En el siglo XI Avicena habla con precisión sobre lo que parece esta afección en su famoso Canon de Medicina. En 1679 Tomas Willis (1621-1675) hace una descripción magistral de la diabetes quedando desde entonces reconocida su sintomatología refiriéndose al sabor dulce de la orina que presentaban las personas con este padecimiento; lo más consistente con los conocimientos de hoy en día es debido a la cantidad de glucosa que es excreta mediante esta vía. Matthe Dopson (1725-1784) identifica la presencia de glucosa en la orina confirmando esto. Finalmente, en el siglo XIX Bouchardart señaló la importancia de la obesidad y el sedentarismo en el origen de la diabetes y marcó las normas para el tratamiento diabético basándose en la restricción de glúcidos y en el bajo valor calórico en la dieta [2].

Las funciones del páncreas como glándula capaz de reducir los niveles de glucosa en sangre comenzaron a aclararse en la segunda mitad del siglo XIX. En 1889,

Oskar Minskowski y Josef von Mering, tratando de averiguar si el páncreas era necesario para la vida, pancreatizaron un perro. Después de la operación ambos investigadores observaron que el perro mostraba todos los síntomas de una severa diabetes, de esta manera quedó demostrado que el páncreas era necesario para regular los niveles de glucosa y estimuló a muchos investigadores a tratar de aislar del páncreas un principio activo como un posible tratamiento de la enfermedad [2].

Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que el número de personas con diabetes en el mundo se ha incrementado de 30 millones en 1995 a 347 millones en la actualidad y se estima que para el 2030 habrá 366 millones. Por lo anterior, la diabetes se considera un problema de salud pública cuyo impacto en términos económicos, sociales y en la calidad de vida, la convierte en una prioridad nacional [3].

Para nuestro país según el INEGI, es la segunda causa de muerte con 89,420 muertes asociadas a esta enfermedad de las 623,600 muertes que fueron reportadas en 2013 en México (**gráfico 1**) y también es la segunda causa de muerte en Michoacán (**gráfico 2**) con 3,973 muertes de las 25,249 muertes reportadas ese mismo año en el estado asociadas con la misma enfermedad. Lo que representa aproximadamente el 15 % de muertes tanto a nivel nacional, como en nuestra entidad. Con una cifra de 43,362 muertes en hombres y 46,050 en mujeres que padecieron esta enfermedad; lo que nos dice que afecto un pequeño porcentaje mayor a mujeres. Considerando que las demás causas de muerte rondan aproximadamente el 3.5 % de la lista de 20 enfermedades que afectan mayormente al estado y el país, son cifras que no se deben tomar a la ligera al abordar el tratamiento y prevención de la DM [4-7].

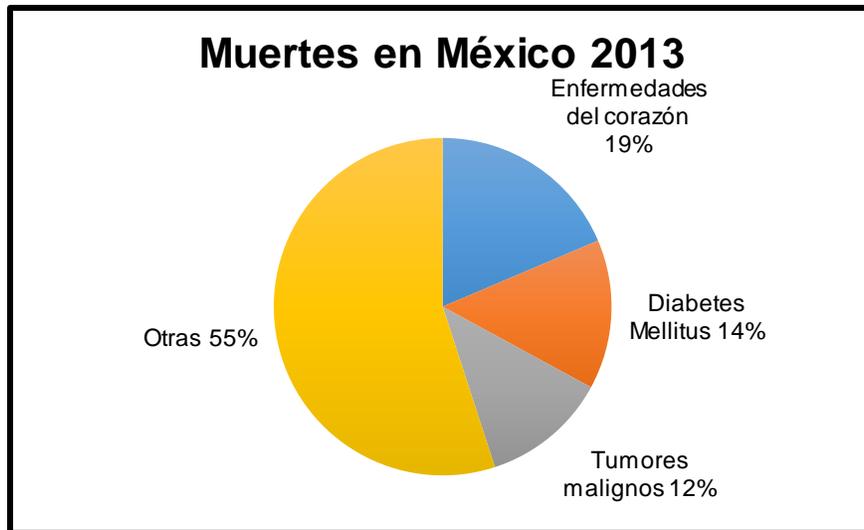


Gráfico 1. Causas de mortalidad en México asociadas a DM.

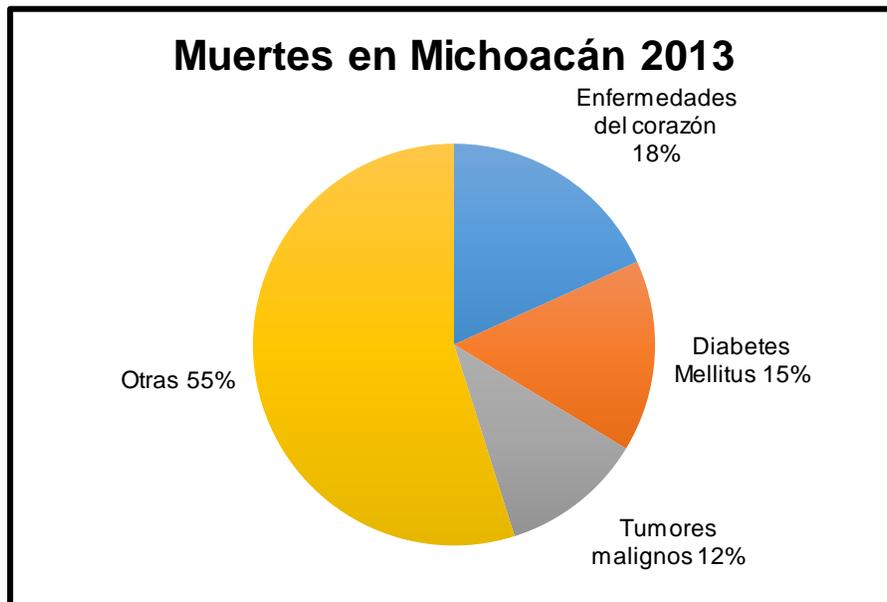


Gráfico 2. Causas de mortalidad en Michoacán asociadas a DM.

1.2 Causas.

El páncreas es una glándula acinotubular de consistencia blanda, de unos 12.5 cm de longitud y 2.5 cm de grosor. Se ubica por detrás de la curvatura mayor del estómago y se comunica con el duodeno por medio del conducto pancreático. Se divide en cabeza, cuerpo y cola [8].

La cabeza es la porción dilatada y se sitúa cerca de la curva en forma de la letra C que describe el duodeno. A la izquierda de la cabeza se encuentra el cuerpo central y la cola, en el extremo terminal en forma cónica. La insulina se produce en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas [54].

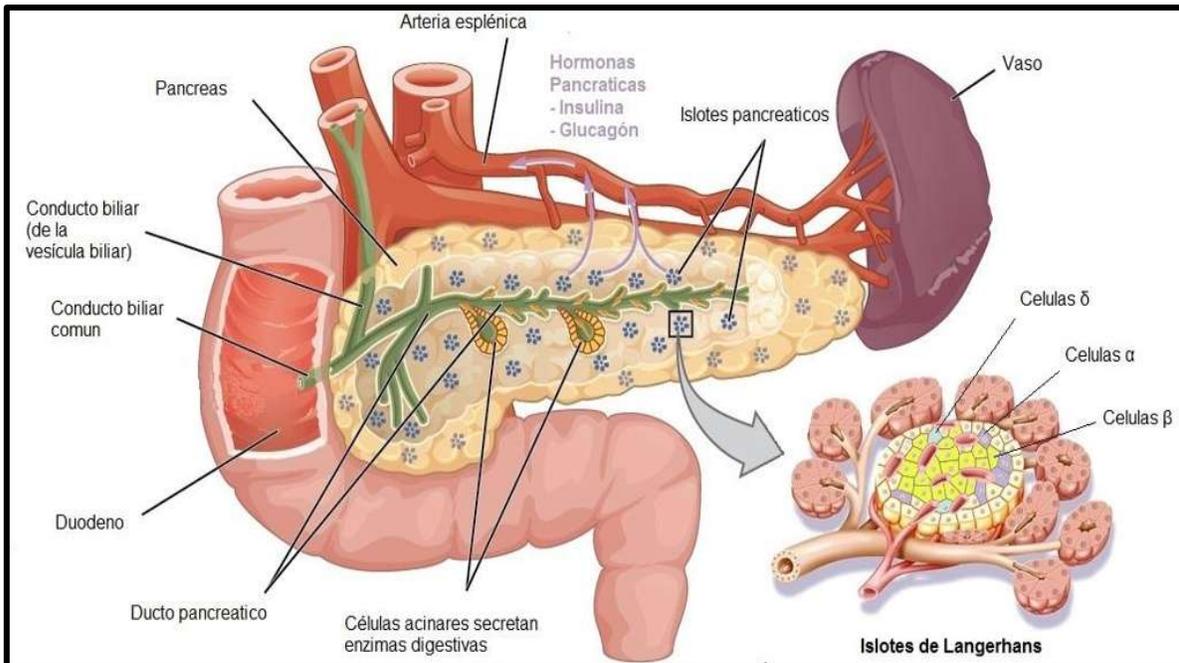


Figura 2. Localización y partes del páncreas. Ilustración de un islote de Langerhans situado en el páncreas (la función endocrina), rodeada por el tejido acinar (la función exocrina).

La insulina es la hormona producida por el páncreas, es la encargada principal de controlar los niveles de glucosa en sangre. La diabetes puede ser causada por muy poca producción de insulina, resistencia a ésta o ambas vistas de manera general.

La insulina es una hormona polipéptida constituida por dos cadenas de 51 aminoácidos (a.a) unidas por puentes disulfuro: la cadena A de 21 a.a y la cadena B de 30 a.a., la insulina se sintetiza en el retículo endoplásmico de las células β del páncreas, para ser posteriormente ser almacenada en vesículas para ser expulsadas al exterior por exocitosis [9].

La insulina se sintetiza al inicio en una sola cadena polipeptídica, denominada preproinsulina (110 a.a), que es procesada en primer lugar a proinsulina y más

tarde a insulina y péptido C (**Figura 3**), las células β procesan la proinsulina convirtiéndola en insulina por sustracción enzimática del péptido C [13].

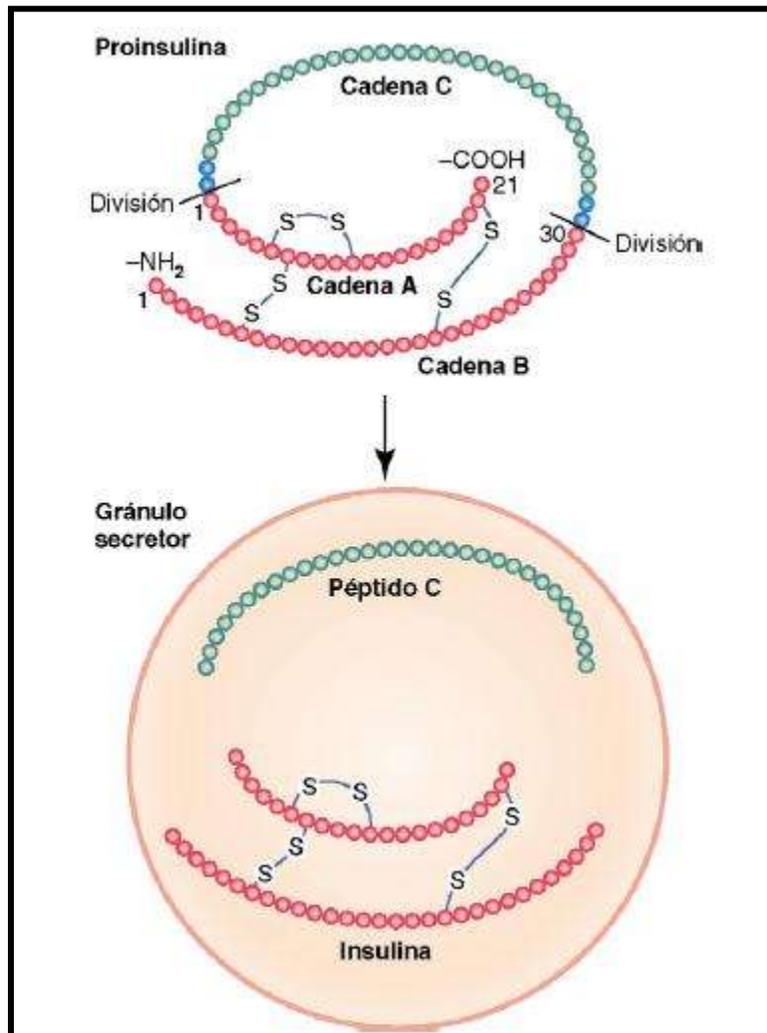


Figura 3. Esquema de la proinsulina que se convierte en insulina y péptido C [13].

El péptido C es un polipéptido de 31 a.a. que se conecta a las cadenas A y B que cumple función de guiar el desdoblamiento de la proinsulina y alinear los puentes disulfuro. Se secreta en las mismas cantidades que la insulina y circula en la sangre más tiempo que la insulina con un tiempo de vida media de 20 minutos. Clínicamente se utiliza para el monitoreo de las hiperglucemias causadas por diabetes, uso incorrecto de la terapia medicamentosa para la diabetes, insulinoma y metástasis.

Una de las funciones clínicas más importantes del péptido C, es ayudar a diferenciar entre DM tipo 1 y DM tipo 2. En la DM tipo 1 no se produce la insulina o péptido C, en cambio con la DM tipo 2 la producción de este es elevada ya que el páncreas trata de superar la insulinoresistencia produciendo más insulina, que se refleja igualmente en niveles más elevados del péptido C [14].

La insulina controla la concentración de glucosa en la sangre de dos maneras:

- Detiene la secreción de glucosa del hígado a la sangre.
- Estimula la absorción de glucosa por las células musculares y las células grasas.

Las células musculares transforman la glucosa en glucógeno, compuesto que puede ser revertido a glucosa. Las células grasas transforman la glucosa en gotas de grasa para ser almacenada. A medida que la concentración de glucosa se reduce las células β del páncreas detienen la secreción de insulina y todo vuelve a la normalidad [13].

En las causas asociadas con la insulina por la cual se padece diabetes, una de ellas, puede ser que se esté sintetizando insulina, que tiene alguna alteración en su conformación, lo que impide que sea capaz de acoplarse a sus receptores y desempeñe su función de mensajero, que da la señal en el internamiento de la glucosa en las células para su transformación en energía. Otra posible causa, puede ser que se esté produciendo insulina con una conformación adecuada, pero sea el receptor el que no es capaz de reconocer la molécula de insulina; cualquiera sea la causa acarrea con esto niveles altos de glucosa en sangre.

Existe también una serie de DM que aparece como consecuencia de otras enfermedades en las que se deteriora el metabolismo de la glucosa, bien por pérdida de parénquima pancreático (pancreatitis crónica fibrosante o calcificante) o por la aparición de resistencia a la insulina o coexistencia de una acción glucogenolítica (liberar glucosa a partir del glucógeno) o neoglucogénica (sintetizar glucógeno) [12].

1.3 Transportadores de glucosa.

Existe un grupo de transportadores de la glucosa específico llamados GLUT. Este grupo es el encargado de transportar la glucosa y otras hexosas de 6 carbonos naturales; en diversos tipos de tejido existen algún tipo de estos transportadores. En la mayoría de los tejidos no hepáticos la insulina aumenta el ingreso de glucosa incrementando el número de transportadores en la membrana mediante una vía de señalización [13] [15].

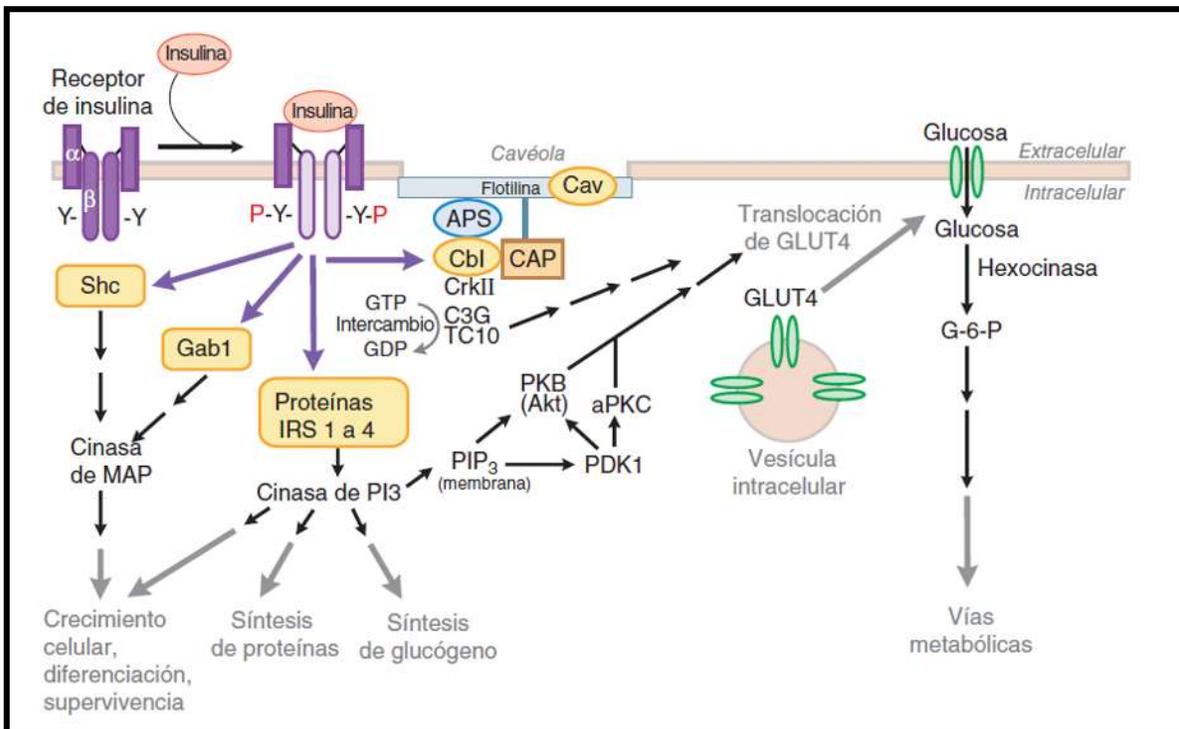


Figura 4. Vías de señalización de la insulina [14].

APS: proteína adaptadora con dominios PH y SH2, CAP: proteína asociada con Cbl, CrkII: reguladores cinasa de virus tumoral de pollo, GLUT4: transportador 4 de glucosa, Gab-1: fijador asociado con Grb-2, MAP cinasa: proteincinasa activada por mitógeno, PDK: cinasa dependiente de fosfoinosítida, PI3 cinasa: fosfatidilinositol-3-cinasa, PIP3: fosfatidilinositol trifosfato, PKB: proteincinasa B (también denominada Akt), aPKC: isoforma atípica de proteína cinasa C, Y: residuos de tirosina, Y-P: residuo de tirosina fosforilado.

Los transportadores GLUT son una familia de proteínas, las cuales tienen dominio intramembranal y lo cruzan doce veces. Se diferencian de los transportadores de glucosa dependientes de sodio, que realizan un transporte activo secundario de

glucosa al exterior del intestino y de los túbulos renales. Los más estudiados hasta el momento son los del 1 al 5 con las siguientes características y donde se localizan:

- GLUT 1 se ha encontrado en el cerebro y en los eritrocitos; actúa como una puerta en la cual la proteína une a la glucosa en la superficie externa de la membrana y sufre un cambio conformacional que conduce a la glucosa hacia el interior de la célula, donde se separan.
- GLUT 2 es el transportador de glucosa en el hígado, riñón, intestino y células β del páncreas.
- El GLUT 1 y GLUT 2 se han hallado en cerebros de fetos de 10 a 21 semanas, con lo que se sugiere que interviene en el desarrollo del SNC. Su función es ser un sensor de la glucosa en las células β del páncreas.
- GLUT 1 y GLUT 3 están presentes en la membrana plasmática de casi todas las células eritrocitarias y de encéfalo.
- GLUT 4 es la isoforma dependiente de insulina, presente en el músculo y en las células adiposas. La insulina aumenta el número de transportadores en la membrana plasmática. Se estimula por la insulina, captando glucosa. Se encuentran en músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo e hígado.
- GLUT 5 es un transportador específico para fructosa que se expresa fundamentalmente en las células del ribete en cepillo del intestino delgado donde media el paso de la fructosa desde el lumen a la célula epitelial intestinal. También se encuentran en los espermatozoides, las células tubulares renales y las células de la microglia [16, 17].

Tabla 1. Ubicación de los transportadores GLUT y el tipo de carbohidrato que es transportado.

Transportador	Sustancia que transporta	Localización
GLUT 1	Glucosa y otras hexosas	Mayoría de tejidos del cuerpo
GLUT 2	Glucosa y otras hexosas	Hígado y epitelio de transporte de intestino y riñón
GLUT 3	Glucosa y otras hexosas	Neuronas
GLUT 4	Glucosa (regulado por insulina)	Tejido adiposo y músculo esquelético
GLUT 5	Fructosa	Epitelio intestinal
GLUT 6 Y GLUT 12 siguen siendo estudiados.		

1.4 Clasificación de la DM.

Según la ADA a partir de 1977 existe una clasificación para la diabetes que es aceptada en su mayoría por todo el mundo, quedando la clasificación como 4 tipos principales de diabetes. Las causas y los factores de riesgo son diferentes para cada tipo: a) DM tipo 1, b) DM tipo 2, c) Otros tipos específicos y d) DM gestacional [13, 14, 18].

- DM tipo 1 (inmunomediada (1a) o idiopática (1b)).
- DM tipo 2 la que puede variar desde predominantemente insulina-resistente con deficiencia relativa de insulina a un defecto preferentemente secretor con o sin resistencia insulínica [14].
- Tipos específicos de DM que comprende: Defectos genéticos de la función de la célula β , MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endo-crinopatías, acción de drogas o tóxicos, infecciones y en otros casos asociada a síndromes genéticos.
- DM gestacional es aquella que se presenta en el curso del embarazo.

1.4.1 DM tipo 1.

Es el tipo de diabetes en que hay una total destrucción de las células β del páncreas que se da de forma paulatina con lo cual no existe la producción en absoluto de insulina. Existen dos subtipos:

1.4.1.1 DM1 medida por inmunidad (1a).

Esta forma representa el 95 % de la DM tipo 1, aparece por un proceso inmunomediado en un huésped susceptible que ha sido expuesto a un factor ambiental que dispara esta situación. En 90 % de los pacientes se detectan anticuerpos anti-isletos (ICA), anti-decarboxilasa del ácido Glutámico (anti-GAD), anti-insulina (IAA) y transmembrana tirosin-fosfatasa (IA-2 e IA2 β); 10 % de los casos son considerados idiopáticos y no presentan marcadores serológicos de autoinmunidad. Representa del 5 al 10 % de la DM.

Los síntomas clásicos se presentan cuando se ha perdido cerca del 90 % de la capacidad funcional de las células. La incidencia varía de una zona geográfica a otra y en diferentes grupos étnicos de un mismo país.

La DM1 es poco frecuente durante el primer año de edad; presenta mayor prevalencia entre los 4 y 6 años y aún mayor entre los 10 y 14 años. Actualmente, se observa una tendencia al aumento en la incidencia de DM 1, incluso en niños menores de 5 años [4].

1.4.1.2 DM1 idiopática (1b).

Todavía existen algunos tipos de DM tipo 1 en las que se desconoce su etiología y que forman este grupo. No presentan anticuerpos asociados con HLA. Su insulinemia es fluctuante y presentan frecuentes casos de cetoacidosis [12].

1.4.2 DM tipo 2.

Algunos grupos tienen mayor riesgo de tener diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Este tipo es más común en afroamericanos, latinos/hispanos, indígenas americanos, estadounidenses de origen asiático, nativos de Hawái y otros isleños del Pacífico, como también entre las personas mayores [1]. Pero hasta la fecha, solamente la obesidad y la inactividad física han sido bien establecidos como factores de riesgo modificables de la diabetes tipo 2 [53].

Es el tipo de diabetes más recurrente con 90 al 95 % de los pacientes que tienen algún tipo de DM, se caracteriza por poca secreción de insulina, secreción de insulina o ambas. En el momento del diagnóstico se le asocia etiológicamente a una mezcla de estas dos características, pero dejando claramente que no tiene que ver con la destrucción autoinmune de las células β del páncreas.

Con la diabetes tipo 2 el cuerpo no produce suficiente insulina o las células no hacen uso de esta. Esto se conoce como resistencia a la insulina. Al principio, el páncreas produce más insulina de lo debido para cubrir la deficiencia. Pero con el tiempo, el páncreas no puede mantener ese ritmo y no puede producir suficiente insulina para mantener sus niveles de glucosa normales.

La obesidad abdominal está presente en más de un 85 % de los diabéticos tipo 2, siendo estos precisamente los que entroncan, habitualmente, con el diagnóstico de síndrome metabólico y, por, tanto, con la resistencia a insulina como elemento fundamental en su patogenia. Estos componentes tienen una carga genética importante, sobre todo del sedentarismo, no se ponen en marcha los mecanismos que provocan la aparición clínica del cuadro.

Mientras el páncreas mantiene una secreción de insulina suficiente para vencer la resistencia insulínica, el diabético tipo 2 se mantiene en situación funcional de no insulino-dependencia, pero con el paso de los años el páncreas termina por no secretar la cantidad suficiente de insulina para controlar la glucemia, que es cuando el diabético tipo 2 se vuelve insulino-dependiente.

El diagnóstico se realiza en la edad adulta, alrededor de los 40 años, pero hoy en día se está diagnosticando en niños y adolescentes con obesidad importante y con gran resistencia a la insulina.

1.4.3 Tipos específicos de DM.

En esta clasificación se reúnen todo el tipo de diabetes que pueden ser causadas por diversos factores que no tienen relación con ella mismas.

1.4.3.1 Defectos genéticos de las células β .

Personas habitualmente con menos de 25 años pueden expresar datos de DM que tiene su causa en un mal funcionamiento de las células β , lo que induce un déficit en la secreción de insulina, con mínima o nula repercusión en la acción insulínica. Este tipo de diabetes recibió el nombre de diabetes tipo MODY. Y el comportamiento es como en la DM tipo 2.

La causa de esta alteración es un defecto genético, que se hereda con patrón autosómico dominante. Existen varios tipos de MODY en las que se implican diferentes cromosomas:

Tabla 2. Clasificación de la diabetes tipos MODY y los genes afectados a los que se asocia la aparición de este tipo de diabetes y afección particular generada [19].

Nombre	Cromosoma	Gen	Alteración
MODY 1	20	HNF-4 α	Factor de transcripción
MODY 2	7p	GCK	Glucocinasa alterada
MODY 3	12	HNF-1 α	Factor de transcripción
MODY 4	12	IPF-1	Promotor de la insulina

1.4.3.2 Defectos en la acción de la insulina de etiología genética.

Son causas poco frecuentes de DM y están determinadas por alteraciones del receptor o a nivel pos-receptor, que en función de su gravedad darán lugar a modestas hiperglucemias acompañadas de hiperinsulinemia, pero que a veces, llegan a producir hiperglucemias graves.

1.4.3.3 Enfermedades del páncreas exocrino.

Las más conocidas son las pancreatitis, en especial, la aguda necrótico-hemorrágica y la crónica calcificante, algunos traumatismos graves que incidan sobre el área pancreática, las infecciones tipo colecisto-pancreatitis, las pancretectomías totales o casi total y el cáncer de páncreas.

1.4.3.4 Endocrinopatías.

La aparición anormal de hormonas contra insulares del tipo de la hormona de crecimiento, glucagón, cortisol o catecolaminas antagonizan la acción insulínica, dando lugar a hiperglicemia y DM. La acromegalia, el glucagonoma, el síndrome de Cushing y la feocromocitoma, entre otras, son enfermedades que en su cuadro clínico llevan posibilidad de DM.

1.4.3.5 Inducidas por fármacos u otras sustancias químicas.

Lo que estas sustancias hacen es precipitar la aparición de alteraciones ya existentes, bien en forma de disfunción secretora o de insulino-resistencia. Otras actúan directamente destruyendo las células β . Ácido nicotínico, glucocorticoides, hormonas tiroideas, agonistas α y β adrenérgicos, tiacidas, pentamidina, dilantina, vacor o interferón-alfa entre otros pueden inducir diabetes por este mecanismo.

1.4.3.6 Formas infrecuentes de diabetes mediadas por inmunidad.

- Síndrome de hombre rígido que se caracteriza por una afección del SNC en la cual los pacientes presentan anticuerpos anti-GAD positivos y un tercio de ellos desarrollan diabetes.
- Anticuerpos anti-receptor de insulina que bloquean la acción de la insulina al impedir la unión con su receptor [12].

1.4.4 DM gestacional.

Se llama diabetes gestacional cuando mujeres embarazadas que nunca han tenido diabetes tienen un nivel alto de glucosa en la sangre durante el embarazo. Según análisis realizados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades que se han realizado en 2014, se calcula que la prevalencia de diabetes gestacional es de 9.2 %.

No sabemos qué causa la diabetes gestacional, pero se cree lo siguiente. La placenta sostiene al bebé mientras crece. Las hormonas de la placenta contribuyen al desarrollo del bebé. Pero estas hormonas también bloquean la acción de la insulina en el cuerpo de la madre. Esto produce una resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina dificulta que el cuerpo de la madre utilice la insulina. Es posible que necesite una cantidad de insulina hasta tres veces más alta.

La diabetes gestacional se inicia cuando el cuerpo no puede producir ni utilizar toda la insulina que necesita para el embarazo. Sin suficiente insulina, el nivel de glucosa sube porque se acumula en la sangre. Después del parto los niveles de glucosa vuelven a la normalidad, pero ver cursado un cuadro de diabetes gestacional predispone y es un factor de riesgo para contraer DM2 posteriormente.

La diabetes gestacional afecta a la madre a finales del embarazo, después de que se ha formado el cuerpo del bebé, y mientras el bebé todavía está creciendo. Debido a esto, la diabetes gestacional no causa el tipo de defectos de nacimiento

que a veces se presentan en bebés cuyas madres tenían diabetes antes del embarazo.

Sin embargo, la diabetes gestacional no tratada o mal controlada puede hacerle daño al bebé. Cuando se cursa un embarazo con diabetes gestacional, el páncreas funciona horas adicionales para producir insulina, pero la insulina no baja el nivel de glucosa de la sangre. Aunque la insulina no cruza la placenta, la glucosa y otros nutrientes sí lo hacen. La glucosa adicional en la sangre atraviesa la placenta, lo que hace que el bebé tenga un alto nivel de glucosa. Esto hace que el páncreas del bebé produzca más insulina para eliminar la glucosa en la sangre. Ya que, el bebé está recibiendo más energía de la que necesita para crecer y desarrollarse. La energía adicional se almacena como grasa.

Esto puede producir macrosomía. Los bebés con macrosomía enfrentan problemas de salud, entre ellos daño en los hombros durante el parto. Debido a la insulina adicional producida por el páncreas del bebé, los recién nacidos pueden tener un nivel de glucosa muy bajo al nacer y también corren mayor riesgo de tener problemas respiratorios. Los bebés con exceso de insulina corren mayor riesgo de ser obesos durante su niñez y tener diabetes de tipo 2 de adultos [1].

1.5 Síntomas de DM.

Los pacientes pueden presentar las siguientes manifestaciones clínicas que son las más clásicas:

- Polidipsia
- Poliuria
- Polifagia
- Pérdida de peso
- Visión borrosa
- Fatiga

Que orientan el diagnóstico, que se lleva a cabo en un período variable de 2 a 6 semanas; en algunos casos existe una rápida progresión de los síntomas, los que

se acompañan de vómitos, deshidratación, y grados variables de compromiso de conciencia, cuadro correspondiente a cetoacidosis diabética, mayormente en DM1.

1.6 Diagnóstico.

Hay formas de diagnosticar la diabetes. Por lo general es necesario repetir cada método una segunda vez para diagnosticar la diabetes. La ADA definió en 2013 los siguientes criterios diagnósticos para DM:

- **Hemoglobina A1C.** La prueba A1C mide su nivel promedio de glucosa en la sangre durante los últimos 2 o 3 meses. Las ventajas de recibir un diagnóstico de esta manera es que no tiene que ayunar ni beber nada. Se diagnostica diabetes cuando: A1C \geq 6.5 %.
- **Glucosa plasmática en ayunas.** Esta prueba generalmente se realiza a primera hora en la mañana, en ayuno de 8 horas y mide su nivel de glucosa en la sangre en dos días seguidos. Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa plasmática en ayunas \geq 126 mg/dL.
- **Prueba aleatoria (o casual) de glucosa plasmática.** Esta prueba es un análisis de sangre en cualquier momento del día cuando tiene síntomas de diabetes severa. Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa en la sangre \geq 200 mg/dL.
- **Prueba de tolerancia a la glucosa oral.** Esta es una prueba de dos horas que mide su nivel de glucosa en la sangre antes de beber una solución de glucosa [1.75 gramos (g) por kilogramo, máximo 75 g] y 2 horas después de tomarla. Esta nos ayuda a saber cómo el cuerpo procesa la glucosa. Se diagnostica diabetes cuando: Glucosa en la sangre a las 2 horas \geq 200 mg/dL.

Se define intolerancia a la glucosa una glicemia entre 140 y 199 mg/dL a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa y glicemia de ayuno alterada a una glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dL. A estos dos criterios se les ha

denominado últimamente pre-diabetes indicando mayor riesgo de desarrollar diabetes [1].

1.7 Prediabetes.

La prediabetes es un trastorno en que el nivel de la glucosa en la sangre es mayor de lo normal pero no lo suficientemente alto como para que sea diabetes. Este trastorno significa que está en peligro de tener diabetes de tipo 2. Resultados que indican prediabetes:

- Una hemoglobina A1C de 5.7 a 6.4 %.
- Glucosa en la sangre en ayunas de 100 a 125 mg/dL.
- Glucosa en la sangre a las 2 horas de 140 mg/dL a 199 mg/dL.

Tabla 3. Tabla de referencia para el diagnóstico de laboratorio para DM.

	Normal	Alteraciones	Diabetes
Glicemia en ayunas	< 100 mg/dL	Igual o mayor a 100 y menor a 126 mg/dL Glicemia de ayuno alterada	Igual o mayor a 126 mg/dL
Glicemia a las dos horas	< 140 mg/dL	Igual o mayor a 140 y menor a 200 mg/dL Intolerancia a la glucosa	Igual o mayor a 200 mg/dL

En ocasiones la DM puede ser de inicio insidioso y presentar algunas dificultades en su clasificación. Para diferenciar la DM1 de la DM2, especialmente en adolescentes obesos, es importante considerar el antecedente familiar diabetes y la presencia de signos de resistencia insulínica como *acantosis nigricans*, frecuentes en DM2. Exámenes que ayudan al diagnóstico diferencial son la determinación de anticuerpos anti-islole (ICA), anti GAD, antiinsulina y niveles de péptido C. La concentración de insulina sirve sólo si es medida antes del inicio del tratamiento insulínico [1, 18].

1.8 Complicaciones en DM.

Aunque hay una afectación universal del organismo, las manifestaciones clínicas más evidentes son las siguientes: pérdida de visión que puede llegar a ceguera, afectación renal que puede llegar a insuficiencia renal terminal que preside hemodiálisis y trasplante renal, afectación de los grandes vasos que puede condicionar patologías tan importantes como la insuficiencia arterial de extremidades inferiores que terminaría en la amputación a diversos niveles, cardiopatía isquémica con infarto de miocardio como manifestación más frecuente y, por supuesto, también un incremento de la enfermedad vascular cerebral o una mayor incidencia de enfermedad isquémica intestinal. Sin embargo, el grupo de complicaciones más prevalentes son las que acontecen en el sistema nervioso, tanto en el sistema nervioso periférico como en el autónomo e incluso en el central [12].

2. Función renal.

Los riñones son los órganos encargados del sistema de eliminación, son los encargados de purificar la sangre de todas las sustancias de desecho que se producen en las células como resultado del metabolismo, se encargan además de mantener el equilibrio hemostático, eliminación de agua y electrolitos. También reabsorben sustancias que todavía pueden ser utilizadas.

Los riñones tienen la forma de un frijol, del tamaño aproximado de un puño cerrado, se ubican en la pared posterior del abdomen, fuera de la cavidad peritoneal, a los costados de la columna vertebral, son proporcionales al 0.5 % del peso corporal. Además de eliminar desechos, los riñones liberan tres importantes hormonas:

- Eritropoyetina, o EPO, que estimula a la médula ósea para producir glóbulos rojos.
- Renina, que regula la presión arterial.

- Calcitriol, la forma activa de la vitamina D, que ayuda a mantener el calcio para los huesos y para el equilibrio químico normal en el cuerpo.

Los riñones logran su función de purificar la sangre al ser alimentados directamente por el sistema circulatorio a través de la arteria y vena renales, los linfáticos, la innervación y un uréter que forman en la cara media de cada riñón una muesca llamada hilio. Si se cortan los riñones de arriba abajo, las dos regiones principales que pueden verse son la corteza externa y las regiones internas de la médula. La médula se divide en 8 a 10 masas de tejido en forma de cono llamadas pirámides renales. La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y la médula y termina en la papila, que se proyecta en el espacio de la pelvis renal, una continuación en forma de abanico de la porción superior del uréter. El borde externo de la pelvis se divide en bolsas abiertas, llamadas cálices mayores, que se extienden hacia abajo y se dividen en los cálices menores, que recogen la orina de los túbulos de cada papila (**figura 5**) [14].

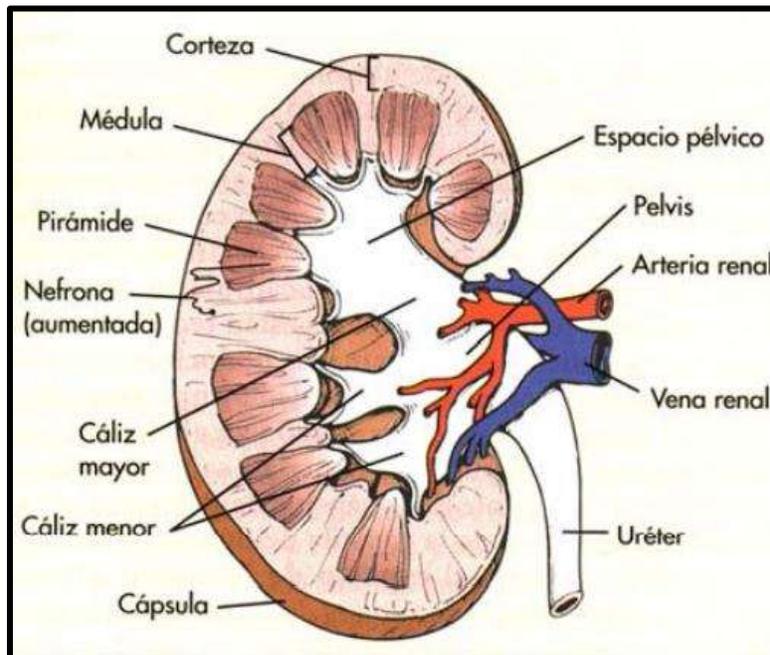


Figura 5. Corte de un riñón humano [54].

La unidad básica del riñón formadora de orina es la nefrona, que consta de un aparato filtrador, el glomérulo, conectado a una porción tubular larga que

reabsorbe y condiciona el ultra filtrado glomerular. Cada riñón humano consta de aproximadamente un millón de nefronas.

Dentro de las estructuras de las nefronas se lleva a cabo la formación de orina que necesita de tres procesos que son el filtrado glomerular (FG), la reabsorción tubular y la secreción tubular.

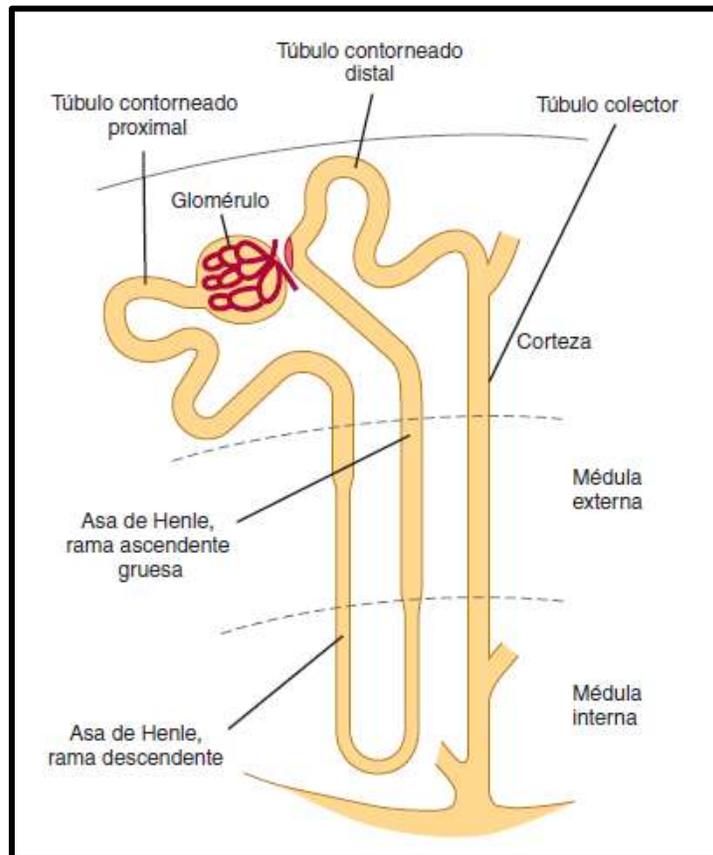


Figura 6. Diagrama de una nefrona [43].

El flujo sanguíneo de los riñones corresponde normalmente del 22 % del gasto cardíaco, o 1,100 mL/min. La fracción del flujo plasmático renal que se filtra (la fracción de filtración) es de media de 0,2; esto significa que alrededor del 20 % del plasma que fluye a través del riñón se filtra a través de los capilares glomerulares. La fracción de filtración se calcula como sigue:

$$\text{Fracción de filtración} = \frac{FG}{\text{Flujo plasmático renal}}$$

La arteria renal entra en el riñón a través del hilio y después se ramifica progresivamente hasta formar las arterias interlobulares, arciformes, interlobulillares (arterias radiales) y las aferentes, que acaban en los capilares glomerulares. Los extremos distales de cada glomérulo se unen hasta formar la arteriola eferente.

Los capilares peritubulares se vacían en los vasos del sistema venoso, que discurren paralelos a los vasos arteriolares y forman progresivamente las venas: interlobulillar, arciforme, interlobular y la renal [56].

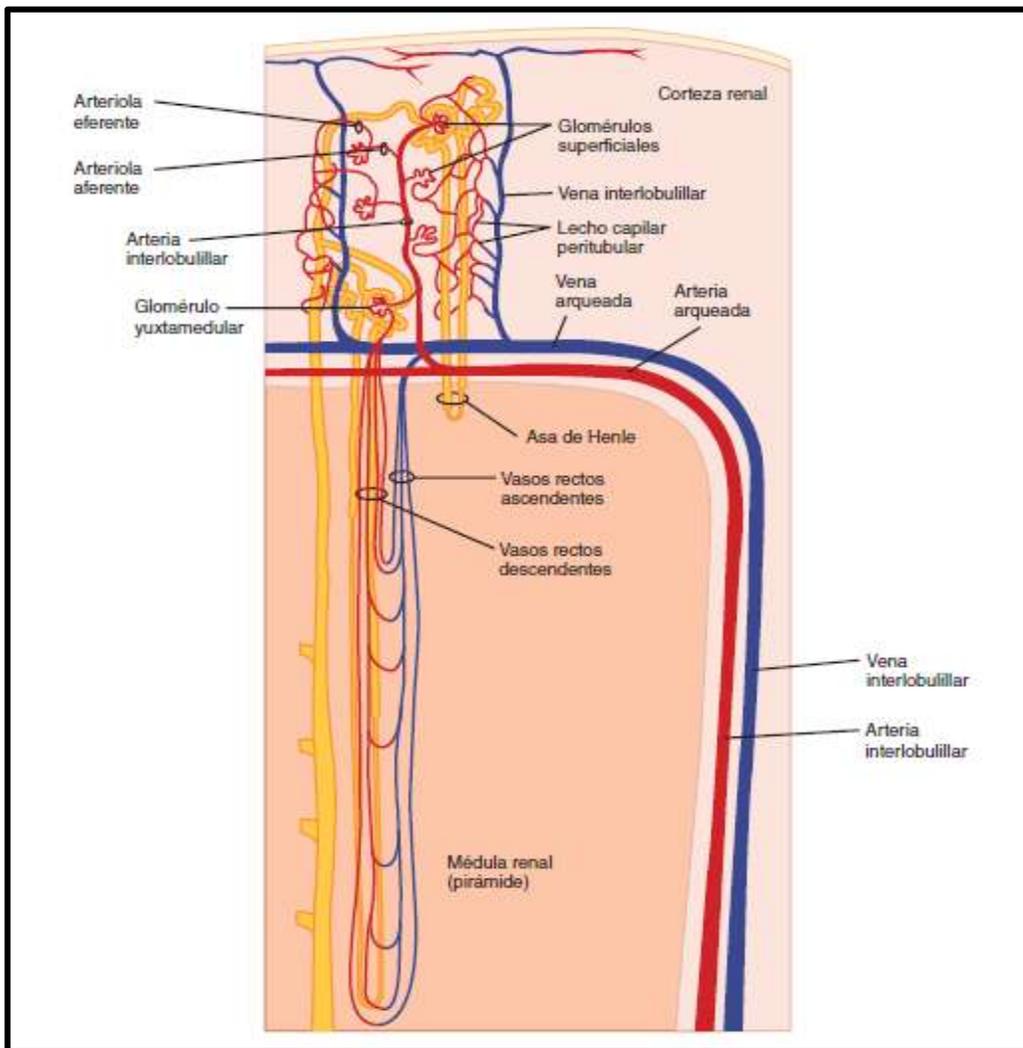


Figura 7. Circulación renal [43].

2.1 Membrana capilar glomerular.

La FG se realiza cuando, una porción de agua del plasma es impulsada a través de un filtro que tiene tres componentes básicos: las células fenestradas del endotelio capilar, una membrana basal que yace inmediatamente debajo de las células endoteliales y los diafragmas hendidos para la filtración formados por células epiteliales que cubren la membrana basal en el lado del espacio urinario [13]. Todas ellas cuentan con cargas negativas que repelen proteínas. Las moléculas grandes con carga negativa se filtran con menor facilidad que las moléculas con el mismo tamaño molecular y cargas positivas.

Los solutos de tamaño pequeño fluyen con el agua filtrada (arrastran solventes) hacia el espacio urinario (cápsula de Bowman), en tanto que los elementos formados y las macromoléculas como las proteínas, se filtran libremente, de manera que su concentración en el filtrado glomerular de la cápsula de Bowman es casi la misma que en el plasma. A medida que el líquido abandona la cápsula de Bowman y pasa a través de los túbulos, se modifica por la reabsorción de agua y solutos específicos de nuevo hacia la sangre o por la secreción de otras sustancias desde los capilares peritubulares hacia los túbulos. Para cada sustancia del plasma hay una combinación particular de filtración, reabsorción y secreción [14].

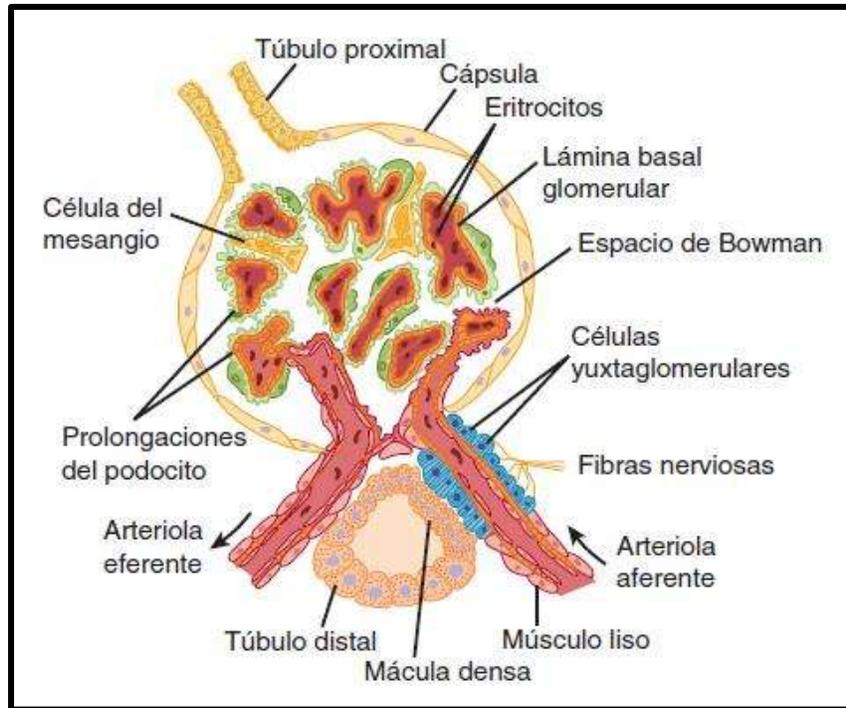


Figura 8. Estructura del glomérulo [43].

2.2 Reabsorción tubular.

La parte contigua a la capsula de Bowman es el túbulo proximal, se absorbe aproximadamente el 65 % del Sodio (Na^+) filtrado, es muy permeable al agua. Entre las franjas externa e interna de la médula externa, el túbulo modifica bruscamente sus características morfológicas para convertirse en el asa delgada descendente (DTL), es muy permeable al agua, pero su permeabilidad al NaCl y a la urea es escasa. El asa ascendente delgada (ATL), es permeable al NaCl y la urea, pero es impermeable al agua. El asa ascendente gruesa reabsorbe de manera activa NaCl , pero es impermeable al agua y la urea. Alrededor de 25 % del Na^+ filtrado se reabsorbe en el asa de Henle, en su mayor parte en el asa ascendente gruesa, que tiene una gran capacidad de reabsorción. La porción más distal del conducto colector es impermeable al agua, lo que haría que se perdiera una enorme cantidad, la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina hace que el

sistema de conductos colectores sea permeable al agua, que permite su reabsorción.

La mayoría de las sustancias que deben eliminarse de la sangre, en especial los productos finales del metabolismo, como la urea, la creatinina, el ácido úrico y los uratos, se reabsorben mal y por ello se excretan en grandes cantidades en la orina. Ciertas sustancias nutritivas, como los aminoácidos y la glucosa, se reabsorben completamente de los túbulos y no aparecen en la orina, aunque se filtren grandes cantidades por los capilares glomerulares [14].

2.3 Fallo renal.

Las nefropatías se encuentran entre las causas más importantes de muerte e incapacidad en muchos países de todo el mundo con aumento significativo cada año. Al evaluar las causas de insuficiencia renal crónica, resaltan las dos más importantes: diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Las nefropatías se pueden dividir en dos categorías principales:

- Insuficiencia renal aguda: es aquella en que el riñón deja de trabajar súbitamente por completo por factores externos como golpes, administración de medicamentos, pero puede haber un recuperación parcial o total en sus funciones.
- Insuficiencia renal crónica: en la que existe una pérdida progresiva de la función de las nefronas y en lo consecuente en la función total del riñón.

Dentro de estas dos categorías existen muchas nefropatías específicas que pueden afectar a los vasos renales, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y partes de la vía urinaria fuera del riñón, el intersticio renal y partes de la vía urinaria fuera del riñón, incluyendo los uréteres y la vejiga.

2.4 Hipertensión y DM.

La hiperfiltración glomerular es el fenómeno clave para el desarrollo de la nefropatía diabética. A consecuencia de la misma, se produce un aumento de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular proximal de proteínas. El mayor tráfico glomerular y tubular de proteínas induce esclerosis glomerular y fibrosis túbulointersticial, a través de un aumento de la expresión de genes estimuladores de la fibrosis tisular y de una mayor producción de mediadores de inflamación, acelerando el daño renal (23). La albuminuria es un marcador de hiperfiltración y es la evidencia clínica de la sobrecarga proteica glomerular e intersticial, y, por lo tanto, la disminución de la misma es el objetivo fundamental del tratamiento antihipertensivo.

El diagnóstico se basa en la determinación de albúmina en orina. Nefropatía diabética incipiente:

- Microalbuminuria
- Albúmina 30 a 300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina 30 a 300 mg/g.

La filtración glomerular se encuentra generalmente aumentada. Se puede obtener por medio del cálculo del clareado de creatinina. Nefropatía diabética establecida:

- Macroalbuminuria, albúmina > 300 mg/24 h o cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g.

La filtración glomerular es en etapas iniciales normal, posteriormente se deteriora en forma progresiva [21].

3. Magnesio.

El Magnesio (Mg) es el cuarto catión más abundante del organismo y el segundo más importante después del potasio [24]. El Mg juega un importante papel como elemento estructural y regulador de diversas funciones. Así, actúa como cofactor en más de 300 diferentes sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo

energético, en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, en el mantenimiento del potencial eléctrico del tejido nervioso, muscular y de las membranas celulares, y en la función mitocondrial [25] [24].

Las funciones bioquímicas del Mg se pueden resumir en los siguientes puntos:

- Síntesis y utilización de compuestos ricos en energía.
- Síntesis de transportadores de protones y electrones.
- Síntesis y actividad de numerosas enzimas.
- Elemento estabilizador de la membrana celular [52].

A pesar de su importancia fisiológica, su importancia clínica está con frecuencia subestimada. De hecho, los trastornos del Mg se mencionan muy escasamente en la mayoría de los libros de medicina. Además, las concentraciones séricas de Mg no se miden de forma rutinaria en el paciente hospitalizado y, por lo tanto, la mayoría de las alteraciones del Mg no son detectadas [26, 28].

3.1 Fuentes de Mg.

El Mg se encuentra ampliamente distribuido en plantas y alimentos de origen animal. Muchos vegetales verdes, legumbres, guisantes, habas y nueces, así como algunos crustáceos, especias y la harina de soja son ricos en Mg, con un contenido en Mg usualmente superior a 500 mg/kg de peso fresco. Aunque muchos granos de cereales no refinados son fuentes razonables de este ion, las harinas altamente refinadas, los tubérculos, las frutas y los hongos, así como la mayoría de los aceites y grasas, aportan poco al Mg de la dieta (< 100 mg/kg de peso fresco). La harina de maíz, la mandioca y la harina de corteza de arroz tienen un contenido de Mg sumamente bajo [25].

Los alimentos ricos en Mg son: levadura de cerveza, chocolate en polvo, frutos secos y cereales. Hay que tener presente cuando se trata de ingestas recomendadas que hay numerosos factores que pueden modificar la biodisponibilidad de los nutrientes y en concreto en el caso del Mg dietético, los principales son: a) altas cantidades de calcio y fosfato b) la cantidad de proteína

de la dieta puede causar balances positivos o negativos de Mg, dependiendo de las cantidades de estos. c) La deficiencia de vitamina E induce una deficiencia de Mg. d) El exceso de vitamina C da lugar a un descenso en la concentración tisular de Mg [52].

El balance corporal de Mg, como el de otros iones, es función de la ingesta y excreción. La ingesta diaria promedio es de aproximadamente 20 a 30 mEq (240 a 365 mg), siendo necesaria para mantener un balance óptimo una ingesta diaria de 0.5 a 0.7 mEq/kg de peso [25].

Tabla 4. Alimentos ricos en Mg.

Alimento	Contenido de Mg/100 g	Alimento	Contenido de Mg/100 g	Alimento	Contenido de Mg/100 g
Arroz	12 mg	Crustáceos	36 – 43 mg	Garbanzo	115 mg
Berro	21 mg	Acelga	81 mg	Chocolate	146 mg
Carne de res	20 mg	Carne de pollo	23 mg	Avena	88 mg
Habas	33 mg	Soya	280 mg	Papas	23 mg
Nueces	229 mg	Frijol	140 mg	Leche	11 mg
Pan integral	38 mg	Frutos secos	6 – 41 mg	Maíz	127 mg
Perejil	50 mg	Pescado	30 mg	Germén de trigo	313 mg
Pistache	121 mg	Semilla de girasol	325 mg	Espinaca	79 mg

3.2 Concentraciones de Mg en el organismo.

El contenido corporal de Mg de un adulto medio es de aproximadamente 25 g (unos 2,000 mEq) [28, 29], intracelular se localiza principalmente en hueso (60 a 65 %), donde se han descrito dos compartimentos: cortical y trabecular. El Mg localizado en el hueso es potencialmente movilizable e intercambiable con el Mg sérico, representando una reserva moderadamente accesible de este ion. Aproximadamente un 25 a 30 % del Mg intracelular está localizado en el músculo

esquelético, y un 10 a 15 % en otros tejidos blandos [32, 33]. En el interior de las células, la mayoría del Mg está unido a diversos quelantes, tales como citrato, proteínas, ADP y ATP, y ácidos nucleicos. Solamente un 5 a 10 % se encuentra en forma libre, el cual es esencial para la regulación del contenido de Mg intracelular y para los procesos metabólicos y de intercambio iónico [34]. El contenido de Mg de las células representa casi una sexta parte del de potasio [14].

Los valores de referencia para el Mg sérico son 0.65 a 1.05 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/dL) para Mg total y 0.55 a 0.75 mmol/L (1.3 a 1.8 mg/dL) para Mg ionizado en suero de pacientes adultos [35, 36]. Aproximadamente un 5 a 10% se encuentra formando sales (bicarbonato, citrato, fosfato, sulfato), un 30 % está unido a proteínas y 60 % está presente como iones libres, la forma biológicamente activa [36, 37].

3.3 Absorción y regulación de Mg.

La absorción de Mg es insignificante a nivel del estómago, siendo el principal lugar de absorción digestiva el intestino delgado, particularmente en las porciones proximales, aunque también ocurre en íleon y colon [38, 39]. La absorción puede producirse por diferentes mecanismos, incluyendo transporte activo, difusión facilitada y un proceso pasivo con un mecanismo paracelular por el gradiente electroquímico [26, 40]. Una menor pero importante fracción de Mg se transporta activamente a través de dos canales transcelulares [41].

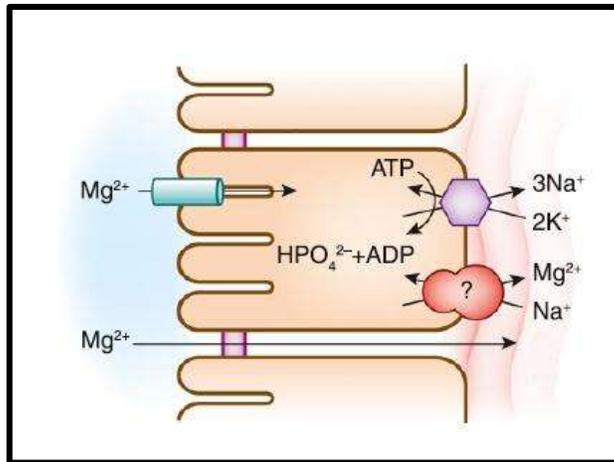


Figura 9. Vías de absorción intestinal de Mg [61].

Rutas propuestas para la absorción de Mg a través del epitelio intestinal. La absorción apical está mediada por el canal TRPM6 / TRPM7, mientras que la salida basolateral se produce por un intercambiador de Mg que aún ha de ser completamente definido. Se cree que existe una ruta paracelular. TRPM: Receptor de Potencial Transitorio Melastatina.

En condiciones normales, un 30 a 50% del Mg ingerido es absorbido a nivel gastrointestinal [42], pero este proceso puede adaptarse a la ingesta, siendo la cantidad de Mg ingerida el factor más importante en la regulación de su absorción digestiva. Así, ante situaciones de reducción en el contenido de Mg de la dieta, hasta un 80 % puede ser absorbido en el tracto digestivo [38], mientras que su absorción puede reducirse hasta sólo un 25 % cuando la ingesta de este ion es elevada [44].

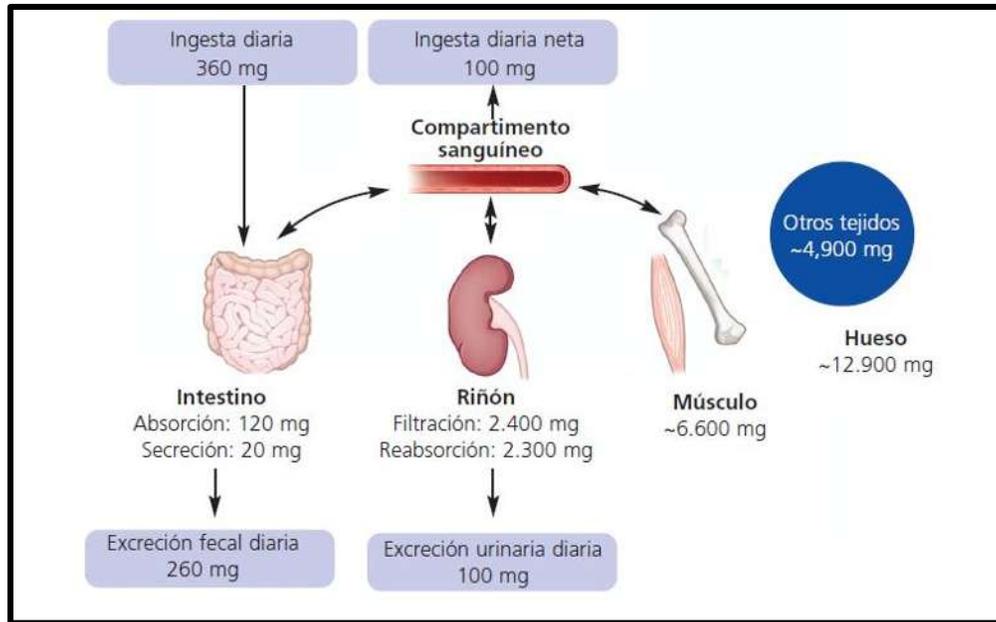


Figura 10. Regulación de Mg en el organismo [25].

Estudios iniciales por McCance y cols. [45] demostraron que las dietas con un contenido proteico entre 0.7 a 0.9 g/kg de peso corporal se asociaban con una absorción de Mg de aproximadamente un 32 %, mientras que la absorción de este ion fue superior con dietas sin restricción proteica. Estos resultados iniciales han sido confirmados por estudios posteriores, indicando que restricciones en la ingesta de proteínas se acompañan de una reducción en la absorción intestinal de Mg [25]. El calcio, fosfato, citrato, ácidos grasos, ácido fólico y sales biliares disminuyen la absorción ya que forman con el Mg compuestos insolubles. Una deficiencia en vitamina B1 y B6 produce un descenso del transporte intestinal del catión. Otro factor muy importante es el equilibrio ácido-base, ya que en los casos de acidosis la absorción de Mg aumenta [52].

Además de la absorción intestinal, la excreción renal es crucial en el mantenimiento del balance de Mg. Los riñones regulan la excreción de Mg y la reabsorción dentro de unos márgenes muy amplios [26].

Aproximadamente el 70 a 80 % de Mg del plasma es ultrafiltrable, y así, casi 2 g de Mg son filtrados diariamente a nivel renal [25, 29]. Los riñones excretan normalmente alrededor del 5 % (100 mg/día) del Mg en el FG. La regulación de la

excreción de Mg se consigue sobre todo cambiando la reabsorción tubular [14]. Los estudios de micropunción han demostrado que la mayor parte de la reabsorción renal de Mg (60 a 70 %) ocurre en la rama ascendente del asa de Henle, mientras los túbulos distales y colectores participan de forma limitada en el manejo de Mg [46] [47]. En situaciones de hipermagnesemia el riñón puede excretar hasta el 70 % de la carga filtrada, mientras que en casos de deficiencia de Mg la excreción urinaria puede ser inferior a un 0.5 % de la carga filtrada [48].

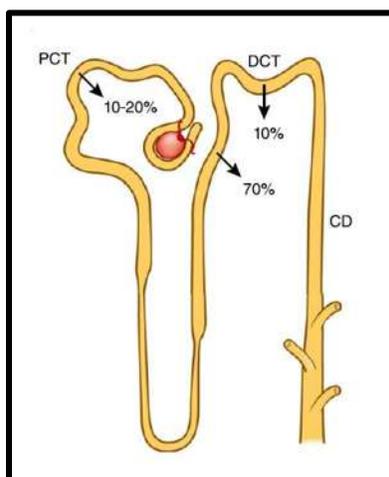


Figura 11. Regulación renal de Mg en la nefrona [61].

Aproximadamente el 10 a 30 % del magnesio filtrado se absorbe en el túbulo proximal, 40 a 70 % de Mg filtrado se absorbe en la rama gruesa ascendente, y el restante 5 a 10 % de magnesio es reabsorbido en el túbulo contorneado distal.

CD: conducto colector; DCT: túbulo contorneado distal, PCT: túbulo contorneado proximal.

Hay numerosas hormonas que influyen de un modo directo o indirecto sobre la excreción renal. La paratiroidea y calcitonina aumentan su reabsorción tubular. La hormona del crecimiento, la antidiurética, las suprarrenales, andrógenos y estrógenos aumentan la excreción urinaria. Igualmente, la eliminación renal está aumentada por otras sustancias como la glucosa, galactosa, etanol, etc. [52].

Otro parámetro que influye en el manejo renal de Mg es el equilibrio ácido-base [49]. Así, diversos estudios han mostrado que modificaciones que resultan en un incremento del pH urinario y una reducción de la acidez titulable se asocian a una

disminución en la excreción renal de Mg, incluso a pesar de marcados incrementos en la ingesta de este ión [50].

Los mecanismos que regulan la excreción de Mg no se conocen bien, pero los siguientes trastornos aumentan la excreción de Mg:

- El aumento de la concentración de Mg en el líquido extracelular.
- La expansión del volumen extracelular.
- El aumento de la concentración de calcio en el líquido extracelular [14].

Aunque la vía más importante de excreción es la digestiva, con variaciones según el tipo de ingesta: así, si la dieta es muy rica en Mg las pérdidas en heces pueden llegar a un 75 %, mientras que con dietas pobres estas pérdidas se reducen a un 30 %. Las pérdidas endógenas son, como en la mayoría de los minerales, muy difíciles de cuantificar, aunque se sabe que hay pérdidas a través de la bilis, jugo intestinal y pancreático [52].

3.4 Mg y enfermedades.

En la población general, la hipomagnesemia (valores por debajo de 0.75 mmol/L/1.50 mEq/L/1.83 mg/dL) ocurre con frecuencia en pacientes con diabetes, enfermedad crónica gastrointestinal, alcoholismo o relacionada con el consumo de ciertas drogas. Hay un pequeño grupo de pacientes que presentan hipomagnesemia familiar asociada a mutaciones genéticas, particularmente de genes que codifican el transporte de iones en el túbulo contorneado distal, siendo las más frecuentes las mutaciones en el canal de Mg TRPM6 [26, 53].

La hipermagnesemia (valores por arriba 0.95 mmol/L/1.90 mEq/L/2.31 mg/dL) se ve generalmente asociada a una alteración renal no detectada o a una excesiva administración oral de sustancias que contienen Mg (por ejemplo, laxantes o antiácidos) o en casos de avanzada ERC [26, 53].

La hipermagnesemia severa puede llevar a una situación de depresión o pérdida de los reflejos tendinosos profundos, hipotensión, parálisis intestinal y cambios

electrocardiográficos. En situaciones extremas, con Mg sérico muy alto o muy bajo, se pueden presentar problemas de disfunción severa neuromuscular, hipotonía e incluso pseudoparálisis, depresión respiratoria, arreflexia y coma [26].

Los signos clínicos de hipo e hipermagnesemia no son específicos y pueden ser similares o incluso estar ausentes. Los signos incluyen pérdida de apetito, fatiga y debilidad y más tarde, a medida que la deficiencia de Mg empeora, parestesias, calambres e incluso convulsiones, cambios de la personalidad, arritmias y espasmos coronarios [26].

Varios estudios epidemiológicos han demostrado asociaciones entre los niveles bajos de Mg y un aumento en el riesgo del síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y arterioesclerosis [26]. El Mg intracelular regula la acción de la insulina; la deficiencia de este catión inhibe la fase aguda de la insulina en respuesta a una carga oral de glucosa, está asociada con resistencia a la insulina, favorece la captación de glucosa por las células y mantiene el tono vascular [24, 27]. La disminución de Mg intracelular puede causar deficiencia en la actividad de tirosina cinasa, lo que altera la sensibilidad a la insulina, al controlar la actividad del receptor después de su unión, también se sugiere que puede dañar la señalización intracelular [51].

Entre las tubulopatías, unas afectan exclusivamente al Mg, mientras que en otros casos se ven afectados más iones, Mg y K (síndrome de Welt y síndrome de Bartter) o Mg y Ca. El estado más avanzado de esta nefropatía va acompañado de nefrocalcinosis. Distintas formas de nefropatías crónicas también pueden estar acompañadas de pérdidas urinarias de Mg, como la acidosis tubular renal, ciertas formas de glomerulonefritis, especialmente pielonefritis, hidronefrosis y nefrosis, y en general, todas las formas de nefropatías que tienen en común una lesión tubular [52].

Entre 14 y 48 % de los diabéticos tipo 2 se encuentra hipomagnesemia y por ello ha sido implicada esta hipomagnesemia en algunas de las complicaciones de la diabetes. Un estudio retrospectivo con 550 diabéticos tipo 2 sin enfermedad renal conocida demostró que los niveles bajos de Mg se asociaban con un deterioro

posterior de la función renal. Los pacientes con niveles elevados de Mg, entre 0.82 y 1.3 mmol/L (2 a 3.17 mg/dL), tenían una progresión más lenta y un mejor control de la glicemia. Por tanto, esos niveles séricos se sugirieron como niveles diana para los pacientes diabéticos [26].

En un meta análisis de 7 estudios (n = 286.668), se encontró que el aumento en la ingesta de Mg de 100 mg al día se asociaba inversamente con la incidencia de diabetes tipo 2. Los autores sugirieron que una alimentación rica en Mg podría reducir el riesgo de diabetes tipo 2. Si los pacientes diagnosticados ya de diabetes tipo 2 se benefician o no de un suplemento de Mg adicional, fue estudiado en un metaanálisis de 9 estudios aleatorizados que incluían 370 diabéticos tipo 2. Aunque la dosificación y los criterios de inclusión variaron y los números de pacientes en estudios aislados fueron relativamente pequeños, se encontró que el suplemento de Mg (dosis mediana de 15 mmol/día) usado como tratamiento adicional durante 4 a 16 semanas disminuía significativamente los niveles de glucosa en ayunas. Por tanto, el suplemento diario de Mg parece tener un efecto beneficioso en personas prediabéticas y en pacientes con DM2 [26].

En DM la cetoacidosis produce una diuresis osmótica que genera hipermagnesuria. Además, los cambios de membrana en la diabetes pueden afectar al gradiente entre Mg intra y extracelular. Los tratamientos antidiabéticos que normalizan la glucemia pueden corregir los niveles bajos de Mg por existir una relación entre la glucosa y el Mg plasmático [52].

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la relación entre el Mg^{+2} con la disminución de la función renal en pacientes con DM2 en distintas etapas de la enfermedad y su dieta?

III. JUSTIFICACIÓN.

La DM es una enfermedad con alta prevalencia en México y en todo el mundo, siendo la segunda causa de muerte en el país. La DM2 es el tipo de diabetes con más casos a lo que refiere en tipos de diabetes. Dentro de las alteraciones que presenta esta enfermedad aunado a los altos niveles altos de glucosa en sangre, está la neuropatía, la retinopatía y la hipertensión se asocia directamente con la pérdida de la función renal, en un cuadro mejor conocido como nefropatía diabética. Se ha observado que la concentración en DM2 se encuentra disminuida, a su vez se ha observado que esta baja en la concentración sérica de Mg^{+2} tiene una relación directa con la disfunción renal. Sin embargo, actualmente no se conoce la relación que pueda tener el Mg con la disfunción renal en sus diferentes etapas y si una dieta rica en Mg^{+2} es un factor que influya en el retraso de esta. Conocer la relación entre una dieta rica en Mg puede ayudar a beneficiar a los pacientes con DM2. Y saber si se disminuye y/o retarda la pérdida de la función renal.

IV. HIPÓTESIS.

Las concentraciones de Mg^{+2} se encuentran disminuidas y se relacionan con la función renal en pacientes con DM2.

V. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la relación entre la concentración sérica de Mg^{+2} y la función renal en pacientes con DM2 en base a su alimentación.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Investigar la función renal en pacientes con DM2 con diferentes años en el progreso de la enfermedad.

Evaluar la concentración de Mg^{+2} en pacientes con DM2 en las diferentes etapas de la enfermedad.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS.

Tipo de estudio de estudio: Transversal comparativo.

Población de estudio: Pacientes con DM2.

Tamaño de muestra: El tamaño de la muestra se eligió de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 * p_0 * q_0}{d^2}$$

Donde:

z_{α}^2 = Índice de confianza.

p_0 = Prevalencia.

$q_0 = 1 - p_0$.

d^2 = Error aceptado.

Sustituyendo:

$$n = \frac{(1.960)^2 * 0.2 * 0.8}{(0.08)^2} = 96.04$$

Tendremos un 95 % de confianza que por valor de tabla es igual a 1.960, una prevalencia del 2 y un error aceptado de 8 %.

1. Criterios de selección de pacientes.

1.1 Criterios de inclusión.

Se tomaron como criterios de inclusión en el estudio, los pacientes que cumplieran con todos los siguientes criterios:

- Ser pacientes diagnosticados con DM2 con un estadio de la enfermedad de un año en adelante.
- Ser mayor de 18 años.
- Hombres y mujeres.
- Pacientes que aceptaron ser parte del estudio y que firmaron el consentimiento informado, dando así, su autorización.

1.2 Criterios de exclusión.

Se rechazó para el estudio, a pacientes que tuvieran alguno o varios de los siguientes criterios:

- Ser pacientes diagnosticados con DM1.
- Pacientes diagnosticados con anorexia y/o bulimia.
- Pacientes en Diálisis o Hemodiálisis.

2. Variables del estudio.

Variables dependientes: Mg sérico y Función renal.

Variables independientes: DM2.

2.1 Descripción operativa de variables.

Tabla 5. Descripción de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Ácido Úrico	Concentración sérica de ácido úrico como producto deshecho del metabolismo de purinas.	Cuantificación en laboratorio por método enzimático colorimétrico.	Cuantitativa	mg/dL
Creatinina	Concentración sérica de creatinina.	Cuantificación en laboratorio por	Cuantitativa	mg/dL

“Relación entre Magnesio y función renal en pacientes con DM tipo 2”

		método enzimático colorimétrico cinético.		
Colesterol (CT)	Concentración sérica de colesterol.	Cuantificación en laboratorio por método enzimático colorimétrico.	Cuantitativa	mg/dL
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente.	Se pregunta al paciente.	Continua	Años
Función renal	Eficiencia con que los riñones limpian la sangre.	Se calcula la tasa de filtración glomerular estimada.	Numérica	mL/min/1.73m ²
Glucosa	Concentración sérica de glucosa.	Cuantificación en laboratorio por método enzimático colorimétrico.	Cuantitativa	mg/dL
Lipoproteína de alta densidad (HDL)	Colesterol asociado a Lipoproteínas más densas.	Cuantificación en laboratorio por método enzimático colorimétrico.	Cuantitativa	mg/dL
Índice de masa corporal (IMC)	Índice sobre la relación entre el peso y la altura, utilizado para clasificar el grado de obesidad o desnutrición.	Se calcula mediante la fórmula: $IMC = \frac{Peso (Kg)}{Estatura^2 (m)}$	Numérica	mg/dL
Lipoproteína de baja densidad (LDL)	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.	Se calcula con la fórmula de Friedewald $LDL = CT - \left(\frac{HDL * TG}{5} \right)$	Cuantitativa	mg/dL
Mg	Catión metálico esencial	Cuantificación en	Cuantitativa	mg/dL

“Relación entre Magnesio y función renal en pacientes con DM tipo 2”

	componente del tejido animal y vegetal para realizar sus funciones.	laboratorio por método colorimétrico.		
Microalbúmina	Concentración de microalbúmina en la orina.	Cuantificación en laboratorio por método de micro-elisa en orina.	Cuantitativa	mg/24 horas
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Se pesa al paciente.	Numérica	kg
Presión Arterial	Presión que ejerce la sangre al circular por los vasos sanguíneos.	Se le toma al paciente con baumanómetro.	Numérica	mm/Hg
Talla	Estatura del paciente en metros.	Se mide al paciente del área abdominal con cinta métrica.	Numérica	cm
Triglicéridos (TG)	Concentración sérica de triglicéridos.	Cuantificación en laboratorio por método colorimétrico.	Cuantitativa	mg/dL

3. Metodología.

3.1 Firma de consentimiento informado.

Se le informo al paciente que podía reunir los criterios de selección para participar en el estudio. Se le explicó ampliamente de manera verbal en qué consiste el estudio y que se obtendría la concentración de Mg sérico en personas con DM2. Una vez que el paciente acepto, se le entrego una hoja de consentimiento informado (Anexo 1) para ser firmada y hacer de su conocimiento en lo que consistió su participación. Se le respondió cualquier duda y se procedió a la firma de la autorización.

Una vez firmado el consentimiento informado por escrito, se les realizó:

3.2 Aplicación de preguntas.

Se les preguntó (Anexo 2, Hoja de recolección de datos), sus datos generales. Se obtuvo el peso y la talla para realizar el cálculo del IMC. Se le midió la presión arterial sistólica y diastólica de acuerdo a los lineamientos especificados por el JNC 8. Además, se le realizaron algunas preguntas relacionadas con la frecuencia de alimentos ricos en Mg.

3.3 Colecta de muestra venosa.

Se procedió a la toma de muestra de sangre, con el equipo de venopunción Vacutainer®, se recolectó en tubo rojo, de la vena mediana del antebrazo, para la posterior obtención de suero. Se rotuló tubo con los datos del paciente.

3.4 Colecta de muestra de orina.

Se recibió la muestra de orina en frasco para este mismo fin y se rotuló con los datos del paciente. Y se trasladó junto con muestra sanguínea para su procesamiento en el CIBIMI.

3.5 Análisis de las muestras.

Se centrifugaron las muestras sanguíneas durante 10 min a 3000 rpm, y se separó el suero, con ayuda de pipeta Pasteur se depositó en tubos Eppendorf® para su almacenamiento en refrigeración a -30 °C para su posterior cuantificación de parámetros bioquímicos de rutina (glucosa, perfil de lípidos, urea, creatinina, ácido úrico y Mg) que a continuación se describirán.

La muestra de orina se congeló a -30 °C de igual manera en tubos Eppendorf® para aplicar el ensayo de Micro-Albumin ELISA de DRG Diagnostics® posteriormente.

3.6 Análisis de la función renal.

La función renal se obtuvo mediante la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\frac{(140 - \text{Edad}) * \text{Peso (kg)}}{72 * \text{Creatinina } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)} 0.85 (\text{Si es mujer}) = \text{IFG } \left(\frac{\text{mL}}{\text{min}} / 1.73\text{m}^2\right)$$

Una vez hecho el cálculo se clasificaron en etapas para enfermedad renal de acuerdo a las guías NKF-KDOQUI [55, 60], que clasifica en 5 etapas (**tabla 6**) de acuerdo con el IFG:

Tabla 6. Clasificación de las etapas de la enfermedad en daño renal.

Etapas de la enfermedad renal		
Etapa	Descripción	IFG*
1	Daño renal (proteínas en la orina) con IFG normal	>90
2	Daño renal con leve disminución del IFG	60-89
3a	Disminución moderada del IFG	45-59
3b	Disminución moderada a grave del IFG	30-44
4	Disminución severa del IFG	15-29
5	Insuficiencia renal	<15

*EL índice de filtración glomerular (IFG) medido en mL/min/1.73m².

4. Determinaciones bioquímicas.

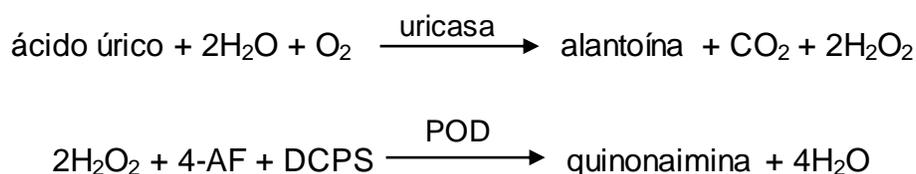
Las determinaciones bioquímicas se realizaron de acuerdo a los insertos bajo el fundamento de cada uno, se describe a continuación el procedimiento de cada uno.

4.1 Ácido úrico.

Método Uricasa-POD.

El ácido úrico es oxidado por la uricasa a alantoína y peróxido de hidrógeno que en presencia de peroxidasa, 4-aminofenazona y 2-4 Diclorofenol Sulfonato (DCPS) forma un compuesto rosáceo.

4.1.1 Principio de reacción.



4.1.2 Condiciones del ensayo.

Longitud de onda 520 nm, celdas de plástico desechable de 1 cm y temperatura de 37 °C. Ajustar el espectrofotómetro a cero absorbancia (A) frente a agua destilada.

4.1.3 Procedimiento.

Pipetear en un tubo de cristal 25 µL de suero y 1000 µL de reactivo de trabajo con micropipeta. Mezclar e incubar 5 minutos a 37 °C. Verter en celda y leer la A del calibrador y la muestra, frente al Blanco de reactivo.

4.1.4 Cálculos.

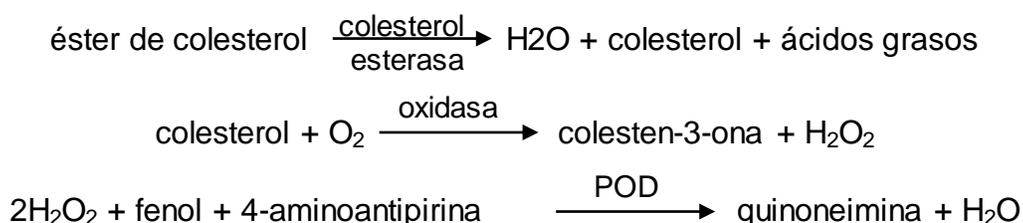
$$\frac{(A)_{\text{Muestra}}}{(A)_{\text{Estandar}}} \cdot 6 (\text{Conc. del estándar}) = \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ de Ácido úrico}$$

4.2 Colesterol.

Método CHOD-POD.

El colesterol se determina mediante una hidrólisis enzimática y una oxidación. El indicador quinoneimina se forma a partir de peróxido de hidrógeno y 4-aminoantipirina en presencia de fenol y peroxidasa.

4.2.1 Principio de reacción.



4.2.2 Condiciones del ensayo.

Longitud de onda 500 nm, celdas de plástico desechable de 1 cm y temperatura de 37 °C. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.

4.2.3 Procedimiento.

Pipetear en un tubo de cristal 10 µL de suero y 1000 µL de reactivo de trabajo con micropipeta. Mezclar e incubar 5 minutos a 37 °C. Verter en celda y leer la A del calibrador y la muestra, frente al Blanco de reactivo.

4.2.4 Cálculos.

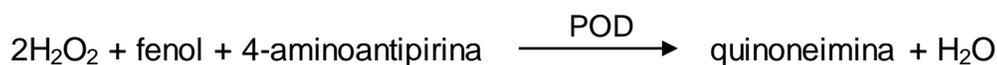
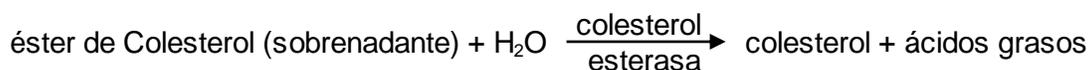
$$\frac{(A)_{\text{Muestra}}}{(A)_{\text{Estandar}}} \text{Conc. del Estandar} = \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ de Colesterol}$$

4.3 Colesterol HDL.

Método precipitante.

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c y VLDL-c) y las fracciones de quilomicrones precipitan cuantitativamente al añadir ácido fosfotúngstico en presencia de iones de magnesio. Después de centrifugar, la concentración de colesterol se determina en la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) que queda en el sobrenadante.

4.3.1 Principio de reacción.



4.4.2 Condiciones del ensayo.

Longitud de onda 500 nm, celdas de plástico desechable de 1 cm y temperatura de 37 °C. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.

4.4.3 Procedimiento.

En un tubo a 1000 µL de suero sanguíneo se le añaden 100 µL de reactivo precipitante para determinación de colesterol HDL-c, se mezcla e incuba durante 5 minutos a 37 °C. Centrifugar 10 minutos a 4000 rpm. Recoger 10 µL del sobrenadante que se mezclan con 1 mL de reactivo de trabajo Colesterol en tubo

de vidrio, incubada a 37 °C durante 5 min. Verter en celda y leer la A del calibrador y la muestra, frente al Blanco de reactivo.

4.4.4 Cálculos.

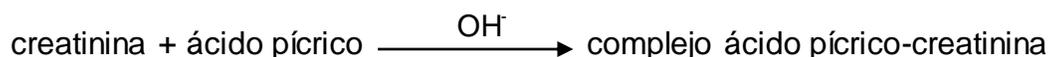
$$\frac{(A)_{Muestra}}{(A)_{Estandar}} \text{ Conc. del estándar} = \frac{mg}{dL} \text{ de Colesterol HDL}$$

4.5 Creatinina.

Método colorimétrico-cinético.

La creatinina reacciona con el picrato alcalino formando un complejo rojizo. El intervalo de tiempo escogido para las lecturas permite eliminar gran parte de las interferencias conocidas del método. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra ensayada.

4.5.1 Principio de reacción.



4.5.2 Condiciones del ensayo.

Longitud de onda 492 nm, celdas de plástico desechable de 1 cm y temperatura de 37°C. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.

4.5.3 Procedimiento.

Pipetear en un tubo de cristal 100 µL de suero y 1000 µL de reactivo de trabajo con micropipeta. Mezclar y verter en celda y leer la A a los 30 segundos (A1) y a los 90 segundos (A2).

4.5.4 Cálculos.

$$\Delta A = A_2 - A_1$$

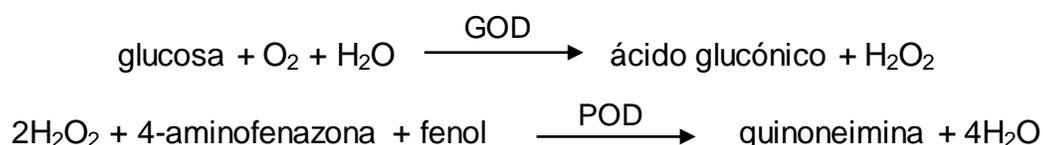
$$\frac{\Delta (A)_{Muestra}}{\Delta (A)_{Estandar}} 2 (\text{conc. del estándar}) = \frac{mg}{dL} \text{ de Creatinina}$$

4.6 Glucosa.

Método GOD-POD.

La glucosa sérica se determina mediante una oxidación enzimática en presencia de glucosa oxidasa. El peróxido de hidrógeno formado reacciona, catalizado por la peroxidasa, con fenol y 4-aminofenazona para formar un compuesto colorido, quinoneimina rojo-violeta.

4.6.1 Principio de reacción.



4.6.2 Condiciones del ensayo.

Longitud de onda 500 nm, celdas de plástico desechable de 1 cm y temperatura de 37 °C. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.

7.4.6.3 Procedimiento.

Pipetear en un tubo de cristal 10 µL de suero y 1000 µL de reactivo de trabajo con micropipeta. Mezclar e incubar 10 minutos a 37 °C. Verter en celda y leer la A del calibrador y la muestra, frente al Blanco de reactivo.

4.6.4 Cálculos.

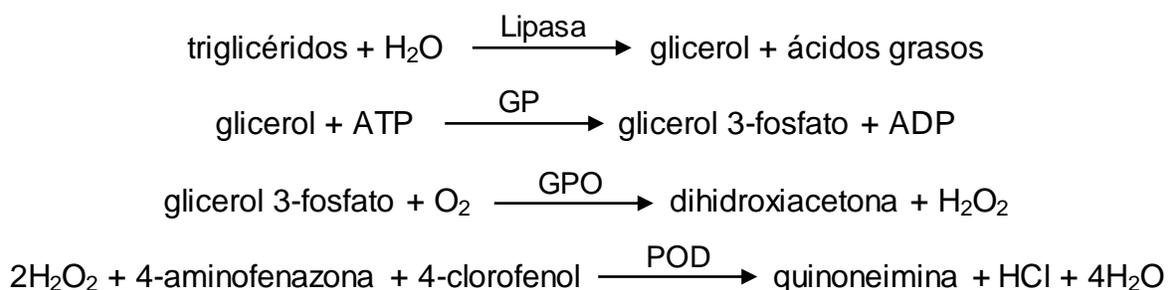
$$\frac{(A)_{Muestra}}{(A)_{Estandar}} 100 (\text{conc. del estándar}) = \frac{mg}{dL} \text{ de Glucosa}$$

4.7 Triglicéridos

Método GPO-POD.

Los triglicéridos se determinan a partir de hidrólisis enzimática con lipasas. El indicador es una quinoneimina formada por peróxido de hidrógeno, 4-aminofenazona y 4-clorofenol, bajo la influencia catalítica de peroxidasa.

4.7.1 Principio de reacción.



4.7.2 Condiciones del ensayo.

Longitud de onda 546 nm, celdas de plástico desechable de 1 cm y temperatura de 37 °C. Ajustar el espectrofotómetro a cero absorbancia frente a agua destilada.

4.7.3 Procedimiento.

Pipetear en un tubo de cristal 10 µL de suero y 1000 µL de reactivo de trabajo con micropipeta. Mezclar e incubar 10 minutos a 37 °C. Verter en celda y leer la A del calibrador y la muestra, frente al Blanco de reactivo.

4.7.4 Cálculos.

$$\frac{(A)_{\text{Muestra}}}{(A)_{\text{Estandar}}} \text{Conc. del estándar} = \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{ de Triglicéridos}$$

4.8 Microalbúmina.

Método micro-ELISA.

Micro-albúmina es un inmunoensayo de competición enzimática de fase sólida (ELISA) para la medición cuantitativa de la albúmina humana en la orina. La cantidad de color es inversamente proporcional a la concentración de la albúmina presente en la muestra original.

4.8.1 Principio de reacción.

La albúmina humana altamente purificada se une a los pocillos. Los calibradores, controles y muestras de pacientes diluidos se colocan con pipeta junto con el conjugado anti-humano-albúmina-peroxidasa en los pozos. La microalbúmina, si está presente en la orina diluida, competirá con la albúmina revestida para la unión del anti-albúmina-conjugado. El lavado de los pocillos elimina los componentes de la orina no reactivos. Un sustrato de la enzima en presencia de conjugado unido se hidroliza para formar un color azul. La adición de un ácido detiene la reacción de formación de un producto final de color amarillo.

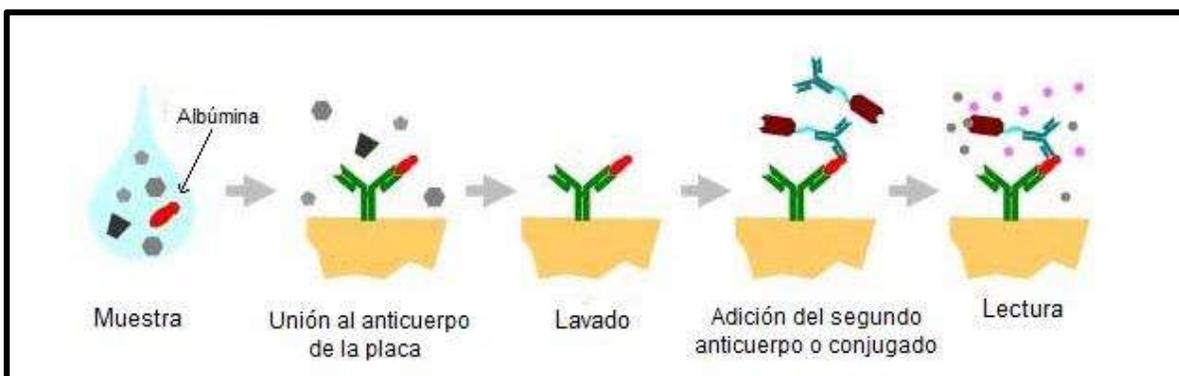


Figura 12. Reacción Elisa tipo Sándwich para identificación de albúmina.

4.8.2 Condiciones del ensayo.

Lector de microplacas con longitud de onda 450 nm, placa de pocillos para microalbúmina para 96 determinaciones, pipetas de 10 µL, 100 µL y 1000 µL y temperatura ambiente.

4.8.3 Procedimiento.

1. Pipetear 20 µL de estándares, controles y muestras de pacientes diluidos en los pocillos.
 2. Añadir 100 µL de solución de conjugado enzimático en cada pocillo.
 3. Incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente (20 a 28 °C).
 4. Desechar el contenido de los pocillos y lavar 3 veces con 300 µL de solución de lavado.
 5. Dispensar 100 µL de solución de sustrato TMB en cada pocillo.
 6. Incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente.
 7. Añadir 100 µL de solución de parada a cada pocillo de los módulos en licencia sin tocar durante 5 minutos.
 8. Leer la densidad óptica a 450 nm y calcular los resultados. Se recomienda 600 a 690 nm como la medida bicromática.
- El color desarrollado es estable durante al menos 30 minutos. Leer la densidad óptica durante este tiempo.

4.8.4 Cálculos.

Después del ajuste de la recta de los patrones (**gráfico 3**), se obtiene la ecuación con la cual se calculan las concentraciones, es una recta Lineal-Logarítmica.

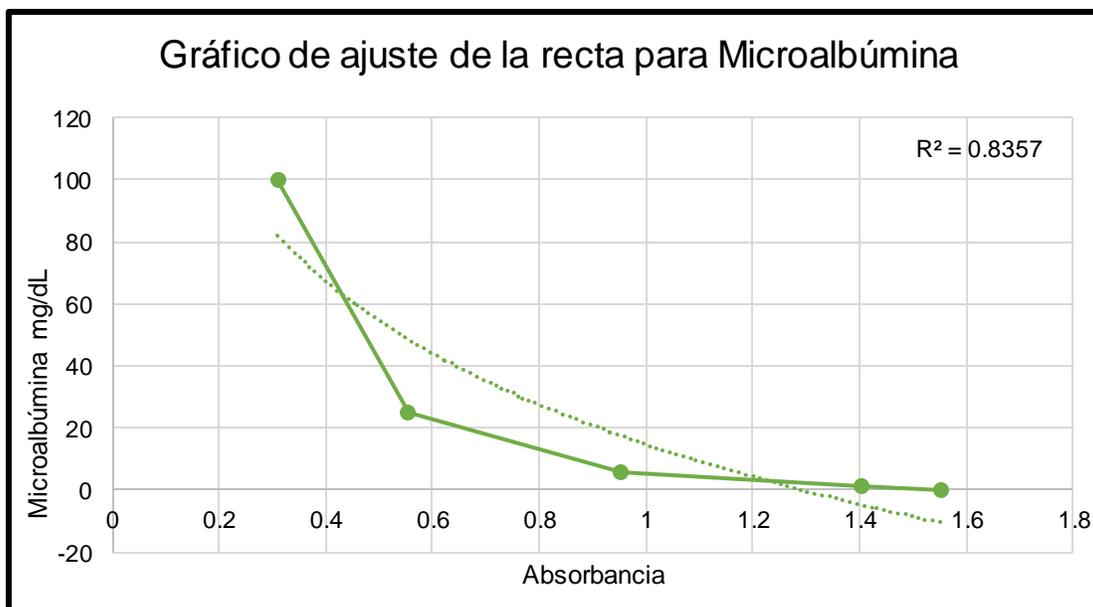


Gráfico 3. Recta obtenida por ajuste de por mínimos cuadrados de concentraciones patrón 0.0015, 1.5, 6, 25 y 100 mg/dL.

$$-57.4 \ln(A) + 14.73 = \frac{mg}{mL} \text{ de microalbúmina}$$

4.9 Magnesio.

Método azul xilidil.

El Mg forma un complejo coloreado al reaccionar con Magon sulfonado en solución alcalina. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de magnesio en la muestra ensayada.

4.9.1 Principio de reacción.



4.9.2 Condiciones del ensayo.

Longitud de onda 546 nm, celdas de plástico desechable de 1 cm y temperatura de 37 °C. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.

4.9.3 Procedimiento.

Pipetear en un tubo de cristal: 10 µL de suero y 1000 µL de reactivo de trabajo con micropipeta. Mezclar e incubar 5 min a temperatura ambiente o 3 minutos a 37°C. Verter en celda y leer la A del calibrador y la muestra, frente al Blanco de reactivo.

4.9.4 Cálculos.

$$\frac{(A)Muestra - (A)Blanco}{(A)Patrón - (A)Blanco} \cdot 2 \text{ (conc. del patrón)} = \frac{mg}{dL} \text{ de Mg}$$

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados numéricos se expresaron en promedio ± desviación estándar. Los datos categóricos se expresaron en porcentaje.

Se realizó el análisis de Kolgomorov-Smirnov para analizar la distribución normal de datos. Para hacer la comparación entre grupos se utilizó la prueba de *t* de Student para muestras independientes.

Se utilizó la correlación de datos de Pearson para analizar la relación entre las variables. Se realizó la prueba de análisis de varianza para comparar las concentraciones de Mg con respecto a las etapas de la enfermedad renal.

Se determinó diferencia estadística significativa cuando resultó un P valor <0.05.

Los resultados se analizaron con el programa de análisis estadístico SPSS® Versión 23.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Además de todos los aspectos en cuanto al cuidado que se deberá tener con la seguridad y bienestar de los pacientes se respeta cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su título segundo, capítulo 1, artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Artículo 14.- La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: se ajustara a los principios científicos y éticos que la justifiquen, contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal. Artículo 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este estudio y apegados a este reglamento, la investigación se clasifica en la siguiente categoría:

Categoría II. Investigación con riesgo mínimo: ya que se trata de un estudio comparativo y transversal, en el cual se realizarán procedimientos comunes de medición de la presión arterial, colecta de sangre venosa y preguntas dirigidas al paciente en estudio.

X. RESULTADOS

Se procesaron y estudiaron las muestras biológicas en el Centro de Investigación Biomédica del IMSS, siendo un total de 97 pacientes que se obtuvieron mediante el programa de control de diabéticos, DiabetIMSS de los UMF No. 80, 73 y Regional No.1.

Los pacientes se dividieron en dos grupos, con <10 años de evolución de DM2 (n= 49 pacientes) y otro de ≥ 10 años de evolución de DM2 (n= 48 pacientes). En el primer grupo 72.3 % fueron mujeres y el 27.3 % hombres; del segundo grupo 60.4 % fueron mujeres y el 39.6 % hombres.

Tabla 7. Características clínicas de los pacientes en estudio.

Variable	Grupo <10 años DM2 n = 49	Grupo ≥ 10 años DM2 n = 48	p*
Edad	56.33 \pm 11.73	63.65 \pm 10.73	0.002
Género (F/M)	34/13	29/19	
Peso	73.61 \pm 11.42	71.40 \pm 11.52	0.353
Talla	1.58 \pm 0.10	1.57 \pm 0.09	0.669
IMC	29.01 \pm 5.73	29.06 \pm 4.17	0.960
ICC (cm)	0.91 \pm 0.08	0.92 \pm 0.11	0.466
PAS (mmHg)	115.00 \pm 11.97	121.38 \pm 14.13	0.020
PAD (mmHg)	73.72 \pm 7.48	76.34 \pm 7.52	0.526

IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura cadera, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica. *Prueba T de Student para muestras independientes. P <0.005.

Se encontró diferencia estadística en la edad (p=0.002) y en la presión arterial sistólica (p=0.020). En los demás parámetros no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio.

1. Comorbilidades.

1.1 Obesidad.

Los dos grupos tienen una media de 29 en lo que al IMC refiere, con lo que se observa sobre peso en ambos grupos. Del grupo con DM2 <10 años el 57.4 % tienen sobrepeso, el 23.4 % son obesos nivel I, 17 % son obesos nivel II. Del grupo con DM2 ≥10 años el 2.1 % tienen un peso normal, el 64.6 % tienen sobrepeso, el 16.7 % son obesos nivel I, el 10.4 % son obesos nivel II y el 2.1 % son obesos nivel III.

De los dos grupos, se observó que, el con DM2 ≥10 un pequeño porcentaje del 2.1 % tiene un peso normal, mientras que el grupo con DM2 <10, ninguno tenía el peso dentro del recomendado para ser normal.

El índice cintura-cadera nos habla de nuevamente de obesidad tanto en hombres como mujeres; dentro del rango del índice cintura cadera aceptado de 0.71 a 0.84 para mujeres y 0.78 a 0.94 para hombres, tan solo el 27.7 % del grupo <10 con DM2 <10 años están en un rango adecuado, en tanto del grupo con DM2 ≥10 años solo el 22.9 % lo están. Del grupo con DM2 <10 años el 63.8 % tienen obesidad central, mientras el grupo con DM2 ≥10 años 56.3 % la tienen.

Ningún paciente refirió tener prescrito algún medicamento para disminución de peso.

1.2 Hipertensión arterial.

La presión arterial sistólica del grupo con DM2 <10 años por su lado se encontró en cifras elevadas (25.5 %) y en el grupo con DM2 ≥ 10 años (39.6 %). La presión arterial diastólica en el grupo con DM2 <10 años se encontró alta en un 6.4 % así como en el grupo con DM2 ≥10 años en un 10.4 % por lo que el segundo grupo tiene mayor recurrencia de HTA. Esto coincide con el 56.36 % que tiene

diagnóstico de hipertensión del grupo con DM2 \geq 10 años comparado con el 43.63 % del grupo con DM2 <10 años.

En la **tabla 8** se muestra la frecuencia del número de antihipertensivos que tienen prescritos los pacientes con DM2 de acuerdo a los años de evolución.

Tabla 8. Frecuencia del número de antihipertensivos que tienen prescritos los pacientes con DM2.

		Años con DM2		Total
		<10	\geq 10	
Número de Antihipertensivos	1	22	18	40
	2	0	11	11
	3	2	2	4
Total		24	31	55

Esto a su vez coincide con los porcentajes de pacientes que toman fármacos para el control de la hipertensión como se muestra en la **tabla 9**.

Tabla 9. Porcentaje de consumo de fármacos para controla la HTA.

Fármaco	<10 Años	\geq 10 Años
Amlodipino	6.4	22.9
Captopril	19.1	22.9
Metroprolol	8.5	14.6
Telmisartan	25.5	35.4
Diuréticos	14.9	16.7

En tanto a los resultados de los parámetros bioquímicos analizados se encuentran resumidos en la **tabla 10**.

Tabla 10. Características bioquímicas de los pacientes en estudio.

Variable	Grupo <10 años DM2 n = 49	Grupo ≥10 años DM2 n = 48	p*
Glucosa mg/dL	141.70 ± 58.29	185.09 ± 72.14	0.002
CT mg/dL	187.74 ± 43.77	189.50 ± 45.62	0.851
HDL mg/dL	49.47 ± 8.27	46.93 ± 8.93	0.168
LDL mg/dL	102.87 ± 35.55	102.87 ± 30.63	1.000
TG mg/dL	182.19 ± 68.58	183.94 ± 84.58	0.913
Urea mg/dL	34.46 ± 31.42	41.32 ± 22.32	0.246
Creatinina mg/dL	0.73 ± 0.18	1.16 ± 0.84	0.001
Ácido úrico mg/dL	5.28 ± 1.53	5.43 ± 1.47	0.659
Microalbúmina mg/dL	10.59 ± 12.92	20.19 ± 19.41	0.010
Mg mg/dL	1.65 ± 0.28	1.51 ± 0.33	0.035

CT: Colesterol, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, TG: Triglicéridos, Mg: Magnesio. *Prueba T de Student para muestras independientes. P <0.005.

En la tabla anterior se observa que hay una variación significativa del grupo con DM2 <10 años con el grupo ≥10 años con DM2 en valores promedio ambos grupos están con descontrol glucémico.

En el grupo <10 años con DM2 se encontró una frecuencia de hipercolesterolemia del 34 % (n=16) y de hipertrigliceridemia de 68.1 % (n=32) y solo el 14.9 % (n=7) del grupo <10 años con DM2 toma simvastatina y el 12.8 % (n=6) toma ciprofibrato o benzafibrato para controlar las dislipidemias.

En el grupo ≥10 años con DM2, la frecuencia de hipercolesterolemia fue de 40 % (n=18) y de hipertrigliceridemia de 51 % (n=23), 25 % (n=12) toman simvastatina y/o ciprofibrato o benzafibrato.

En el **gráfico 4** se muestran las concentraciones de Mg sérico en ambos grupos de pacientes.

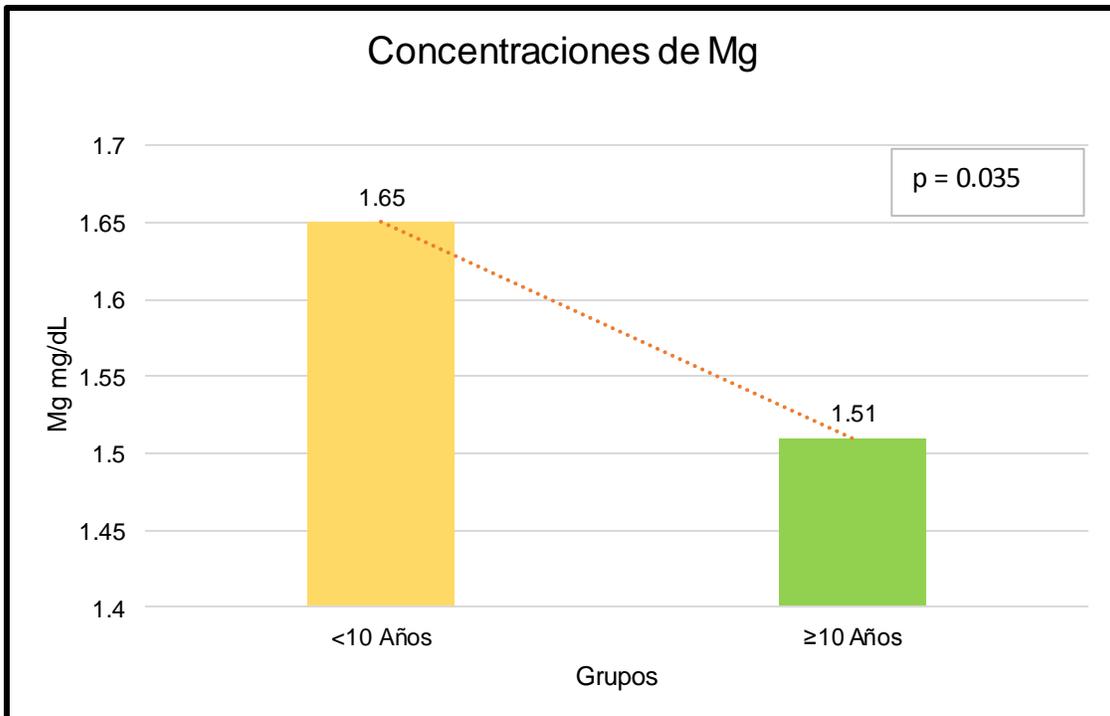


Gráfico 4. Concentraciones medias de Mg sérico en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.

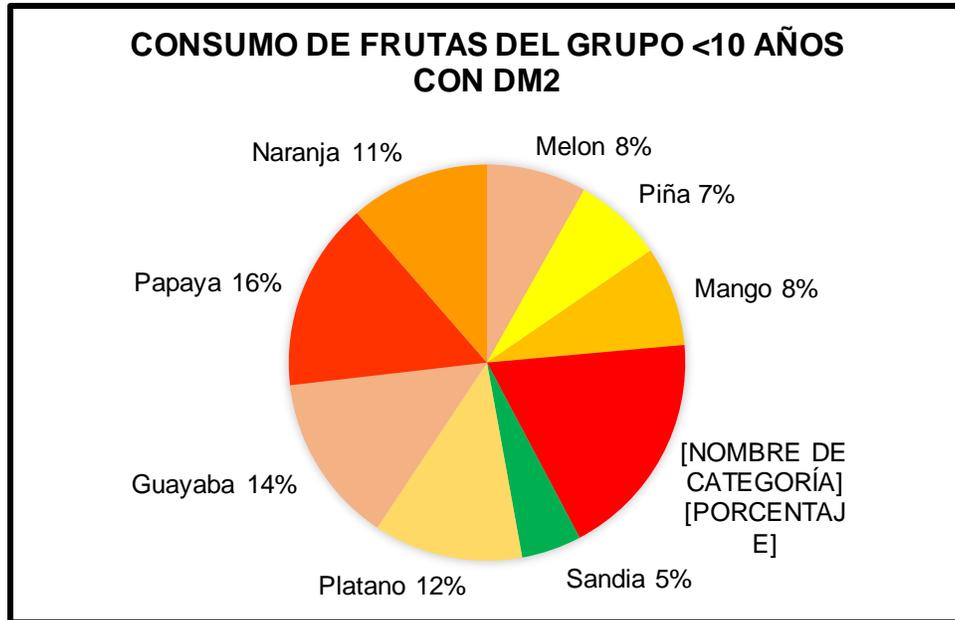
Prueba t de Student para muestras independientes.

Se encontró que las concentraciones de Mg disminuyen con los años de evolución de la DM2. No es una diferencia estadísticamente significativa, pero es una tendencia clara en nuestros pacientes de ambos grupos. Además, en los dos grupos se encuentra muy bajo, muy cercano al límite inferior de concentraciones normales (<1.5 mg/dL).

Dado que la ingesta de alimentos ricos en Mg es un factor importante, se les preguntó a cada paciente con DM2 la frecuencia de los alimentos (frutas, verduras y semillas) más importantes que tienen Mg.

En el **gráfico 5** se muestran las frecuencias de consumo de frutas ricas en Mg en el grupo <10 (**A**) y ≥10 años con DM2 (**B**).

A



B

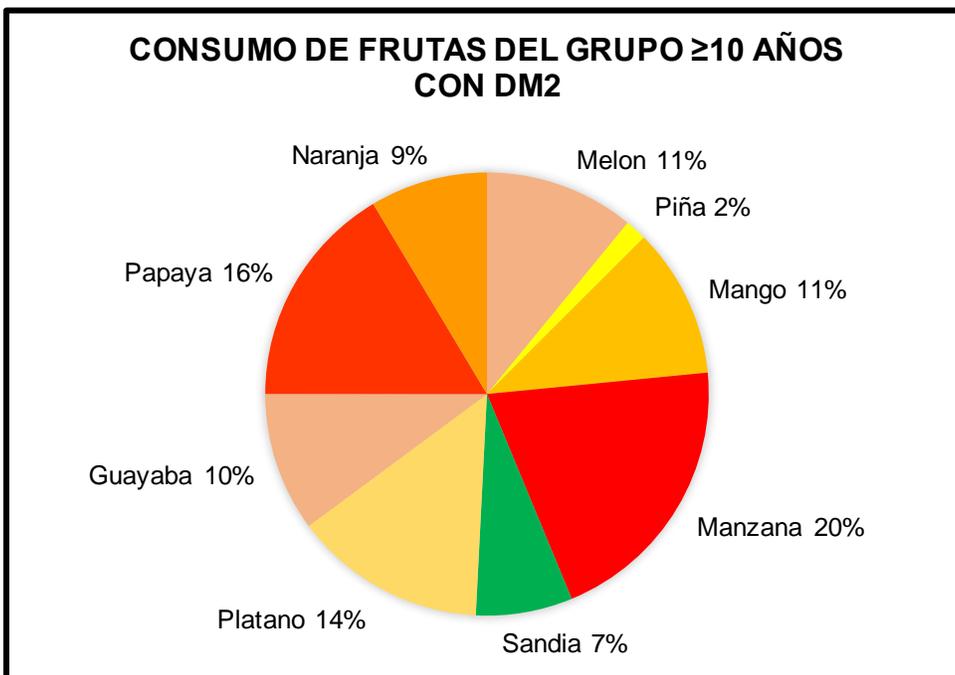


Gráfico 5. Frecuencia de consumo de frutas ricas en Mg en el grupo <10 (A) y ≥ 10 años con DM2 (B).

Se observó que la fruta con mayor consumo fue la manzana para los dos grupos de estudio, con un 48.9 % en el grupo <10 años y con 54.2 % en el grupo de ≥10 años, en segundo lugar, la fruta más consumida fue papaya por ambos grupos con

“Relación entre Magnesio y función renal en pacientes con DM tipo 2”

un 40.4 % del grupo <10 años y con un 43.8 % para el grupo ≥10 años. La piña por su parte es menos consumida por los dos grupos, el grupo ≥10 años con un 4.2 % y el <10 años 4.2 %.

En el **gráfico 6** se representa la frecuencia de consumo de granos y semillas ricos en Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2. El número alineado a la derecha significa el rango de ingesta que reportaron los pacientes con DM2 en la encuesta. El número que se encuentra en la barra representa el valor promedio de frecuencia en un mes de ingesta del grano y semilla.

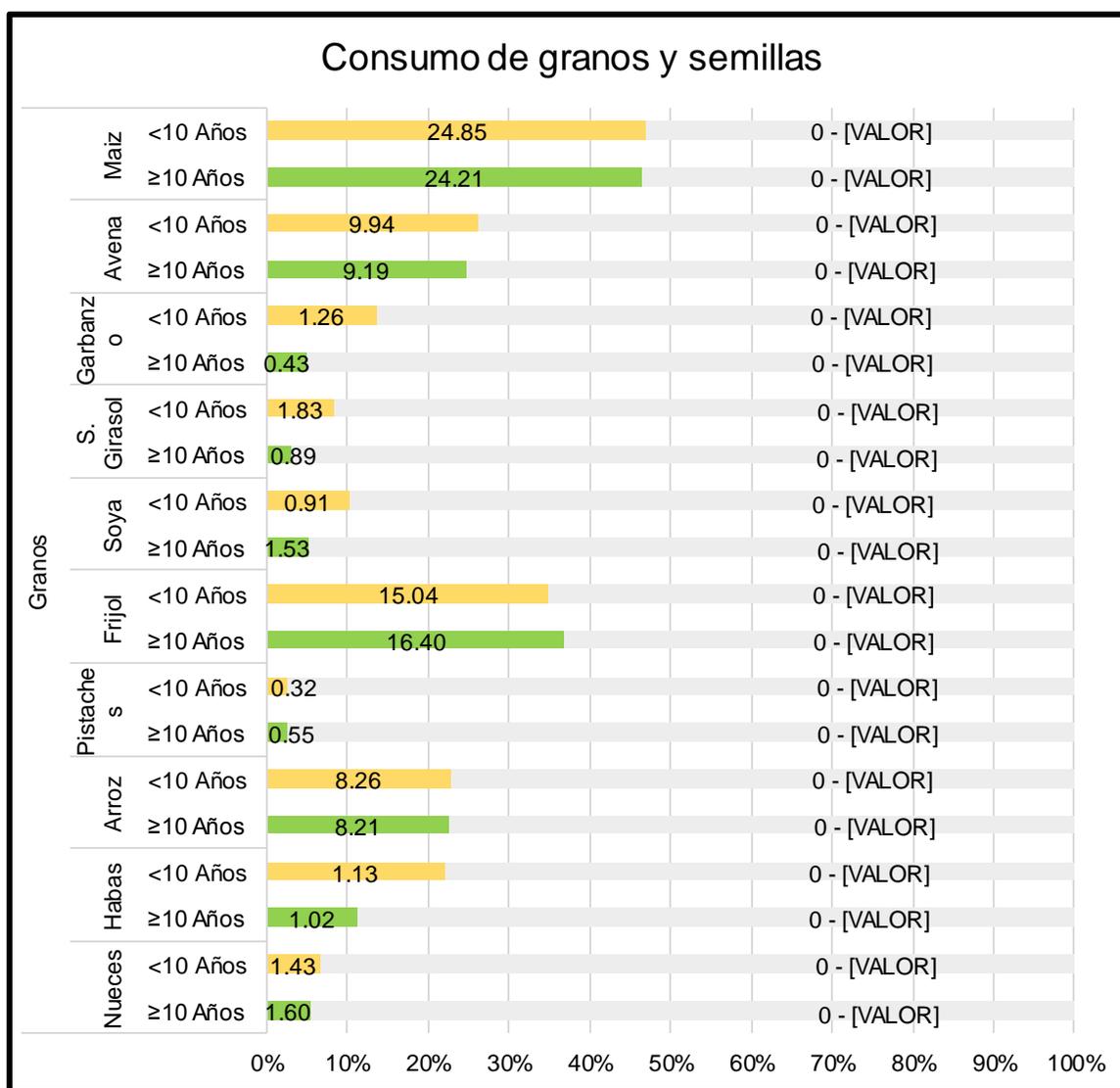


Gráfico 6. Frecuencia de consumo de granos y semillas ricos en Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.

Se observó que los granos que más se consumieron fueron frijol, maíz, avena y arroz que aportan cantidades de 106 a 160 mg de Mg/100 g, sin embargo, las frecuencias de consumo son bajas. Alimentos ricos en Mg (240 a 358 mg de Mg/100 g) como soya y semilla de girasol tuvieron una frecuencia de consumo baja.

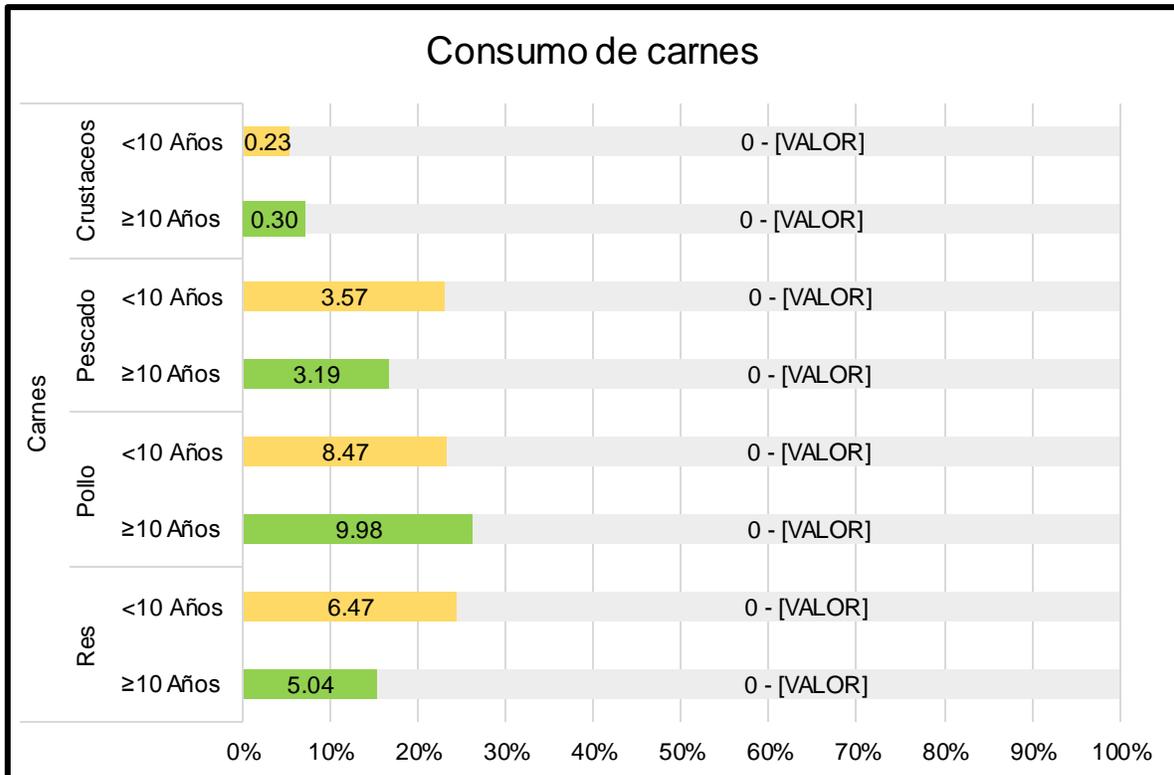


Gráfico 7. Frecuencia de consumo de carnes ricas en Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.

Prueba t de Student para muestras independientes.

La carne que más se consume en ambos grupos es la carne de pollo (grupo ≥ 10 años con DM2: 9.98 veces vs grupo <10 años con DM2: 8.47 veces en un mes), que aporta 23 mg de Mg/100 g seguido de la carne de res que la consumen más frecuentemente el grupo >10 años con DM2 (6.47 veces en un mes) y esta carne tiene un aporte de 29 mg de Mg/100 g.

Con respecto al grupo de vegetales, en el **gráfico 8** se reporta la frecuencia de consumo. El número alineado a la derecha significa el rango de ingesta que reportaron los pacientes con DM2 en la encuesta. El número que se encuentra en la barra representa el valor promedio de frecuencia en un mes de ingesta del grano y semilla.

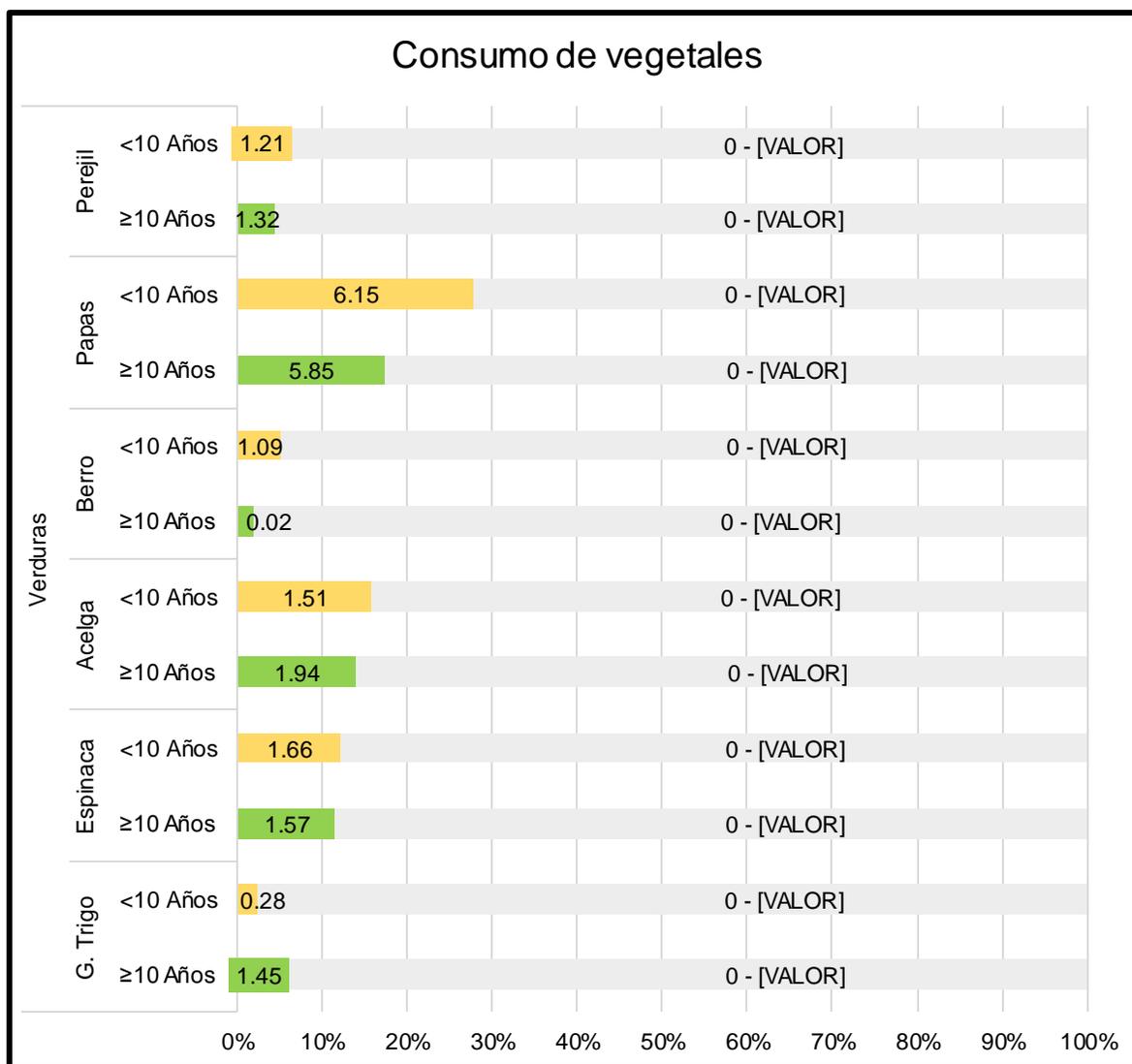


Gráfico 8. Frecuencia de consumo de vegetales ricos en Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.

El alimento más consumido fue la papa un alimento que aporta 23 mg de Mg/100 g. en cambio los alimentos ricos en Mg (21 a 313 mg/100 g) como el Berro, Perejil y Germen de Trigo la frecuencia de consumo es muy baja.

Con respecto al consumo de otros alimentos ricos en Mg, en el **gráfico 9** se reporta la frecuencia de consumo de estos alimentos. El número alineado a la derecha significa el rango de ingesta que reportaron los pacientes con DM2 en la encuesta. El número que se encuentra en la barra representa el valor promedio de frecuencia en un mes de ingesta de su contenido.

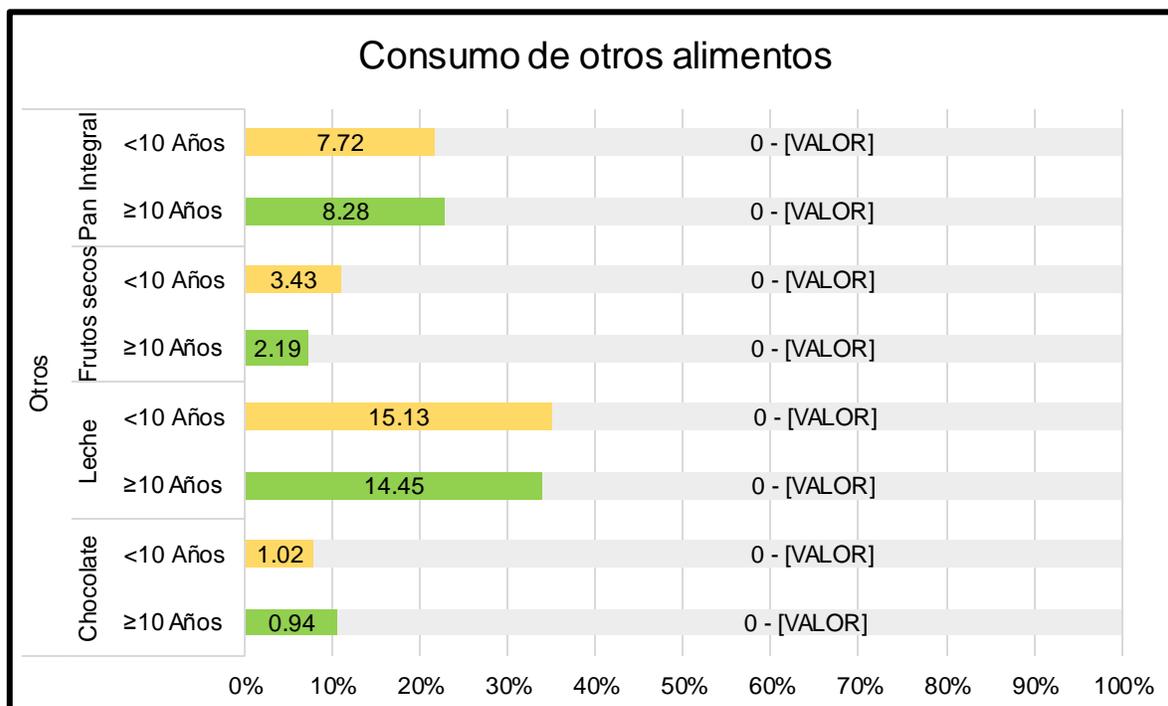


Gráfico 9. Consumo de otros alimentos con contenido de Mg en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.

De los alimentos que pueden aportar Mg, uno de los más consumido es la leche, que tiene un aporte muy bajo de Mg (11 mg/100 g). Una vez más un alimento rico en Mg como el Chocolate (146 mg/100 g) tuvo un consumo bajo; para un mayor consumo podría ser consumido por pacientes con DM2, en su presentación sin azúcar (chocolate amargo) como fuente de Mg.

El alimento más rico en Mg de este grupo es el Chocolate (146 mg/100 g) y tuvo un consumo bajo (en promedio 1 vez al mes), quizá porque el chocolate comercial tiene un alto contenido en azúcar que es perjudicial para el paciente con DM2,

pero para un mayor consumo por pacientes con DM2, debería ser en su presentación sin azúcar (chocolate amargo) como fuente de Mg. De los alimentos que aportan Mg, uno de los más consumido es la leche, que tiene un aporte muy bajo de Mg (11 mg/100 g).

2. Evaluación de la función renal.

En el **gráfico 10** se muestran las concentraciones de creatinina en ambos grupos de estudio.

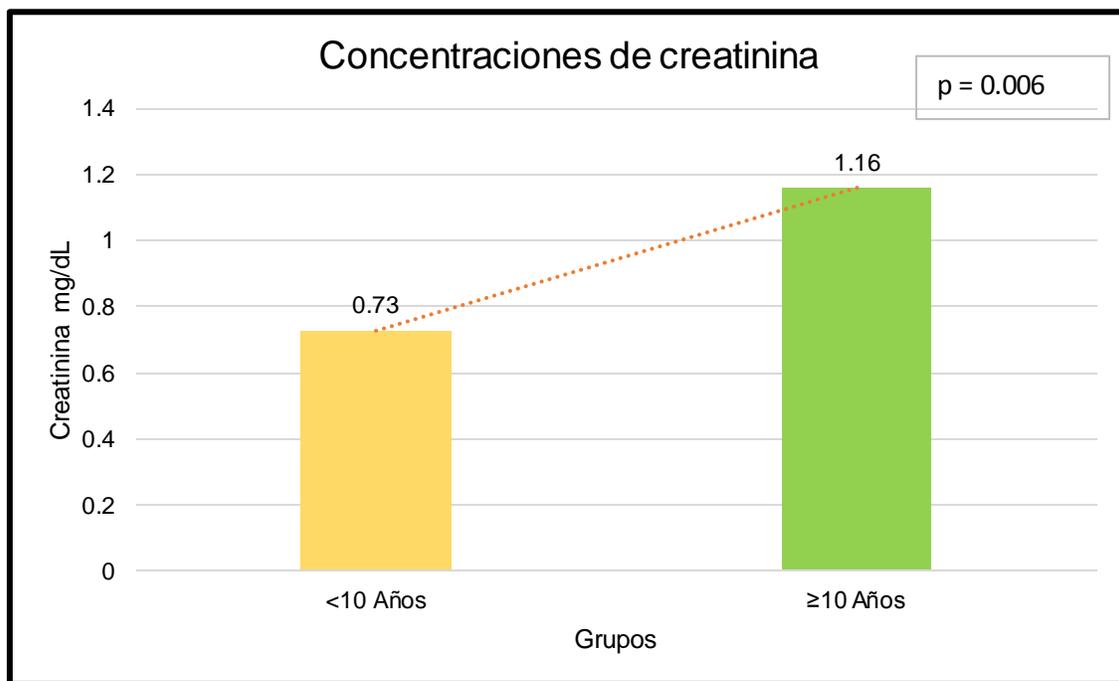


Gráfico 10. Concentraciones medias de creatinina en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.

Prueba t de Student para muestras independientes.

Como se muestra en el gráfico anterior las concentraciones de creatinina son más elevadas en el grupo ≥10 años, lo cual nos dice, que la capacidad de excreción del riñón está viendo modificada por la evolución de la DM2.

En el **gráfico 11** se muestran las concentraciones de microalbúmina en ambos grupos de estudio.

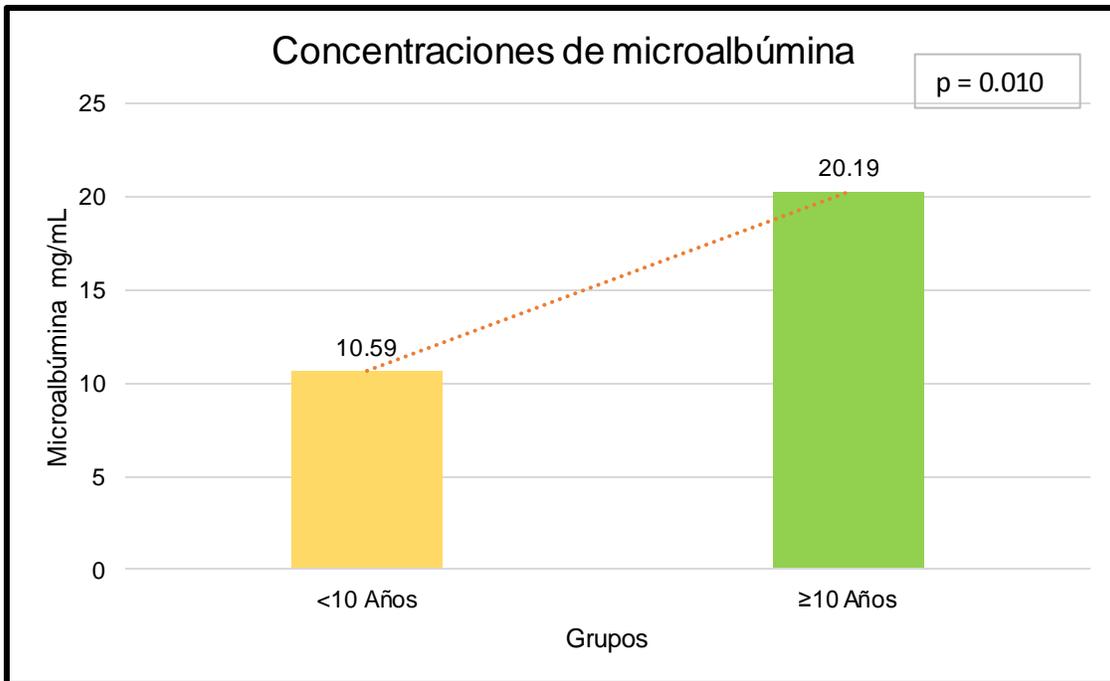


Gráfico 11. Concentraciones medias de microalbúmina en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.

Prueba t de Student para muestras independientes.

Como se muestra en el gráfico anterior las concentraciones de microalbúmina son más elevadas en el grupo ≥10 años, lo cual nos dice, que la capacidad de filtración de proteínas del riñón está viendo modificada por la evolución de la DM2.

Al evaluar el cálculo de la Función renal con la ecuación de Cockcroft-Gault que utiliza la edad en años, el peso en kg, talla en m, creatinina en mg/dL y se ajusta por sexo, el promedio de la función renal entre los grupos de estudio se muestra en el **gráfico 12**.

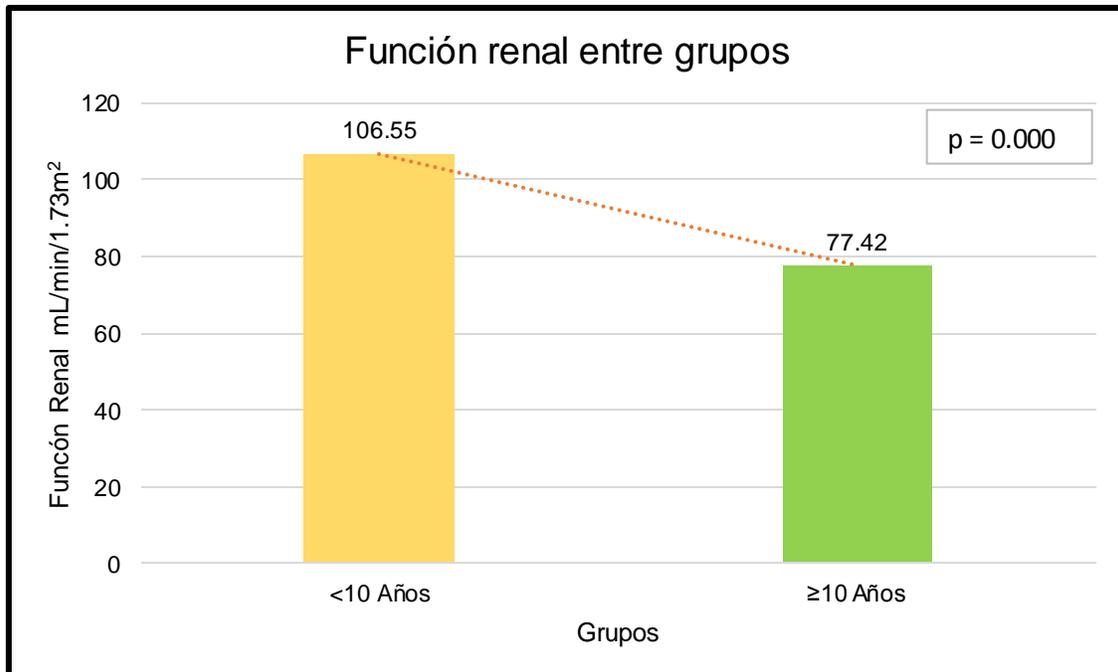


Gráfico 12. Función renal evaluado por Cockcroft-Gault en el grupo <10 y ≥ 10 años con DM2.

Prueba t de Student para muestras independientes.

En tanto como se observa en el **gráfico 12**, la función renal se ve reducida con la edad. Esto nos dice que al verse reducida la función renal, el filtrado de creatinina aumenta, con lo que se elevan sus concentraciones.

Al hacer el análisis de las concentraciones de Mg respecto a cada etapa de la enfermedad renal, se encontró diferencia estadística significativa entre los grupos de estudio. **Gráfico 13.**

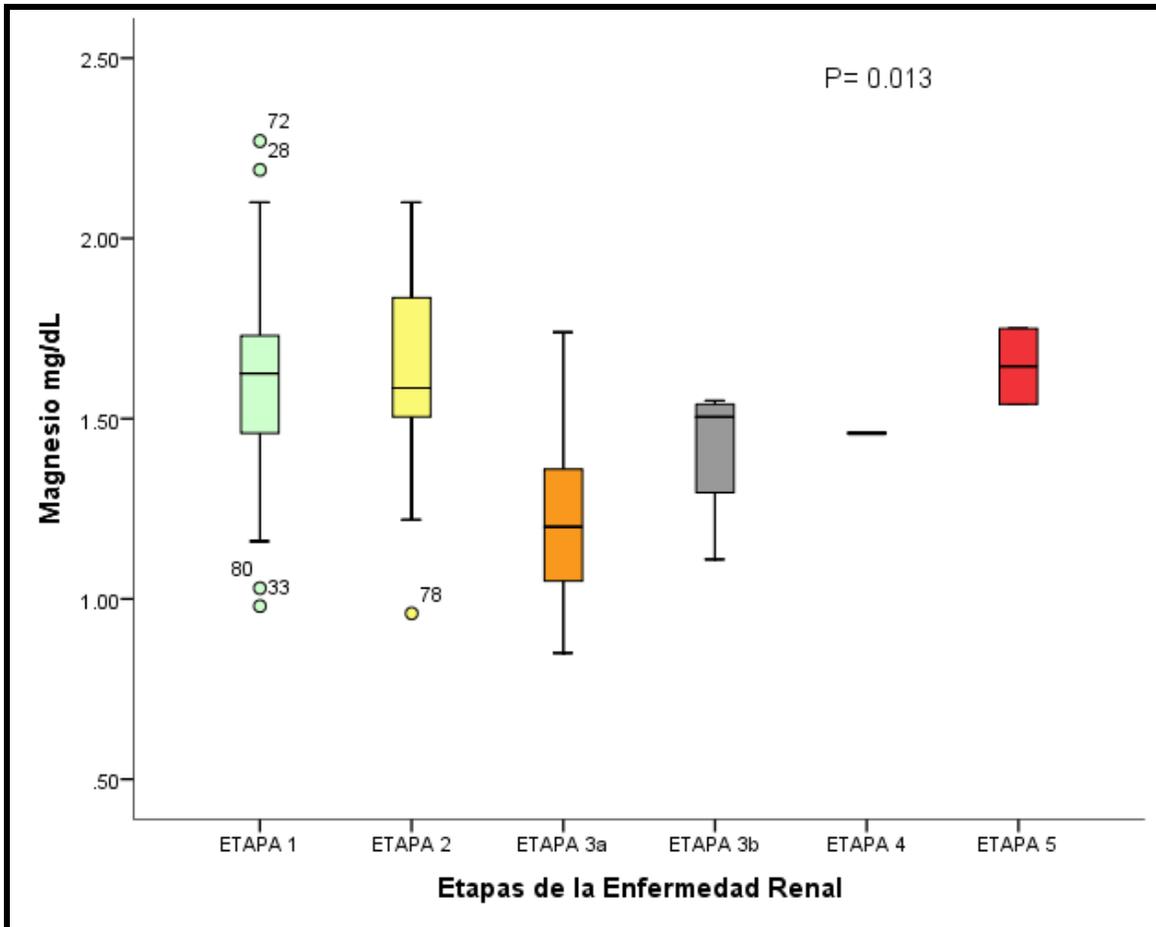


Gráfico 13. Concentraciones de Mg de acuerdo a cada etapa de la enfermedad renal en los pacientes con DM2.

En la etapa 1 (n= 46), las concentraciones de Mg fueron en promedio 1.46 ± 0.28 mg/dL; en la etapa 2 (n= 28) fueron de 1.63 ± 0.26 mg/dL, en la etapa 3a (n=9) de 1.26 ± 0.30 mg/dL, en la etapa 3b (n=4): 1.41 ± 0.20 mg/dL; Etapa 4 (n= 1): 1.46 y finalmente etapa 5(n=2): 1.64 ± 0.14 mg/dL

Las concentraciones de Mg resultaron más bajas en la etapa 3a de enfermedad renal que corresponde a que los pacientes están con una disminución moderada de la función renal (45-59 mL/min/1.73 m²).

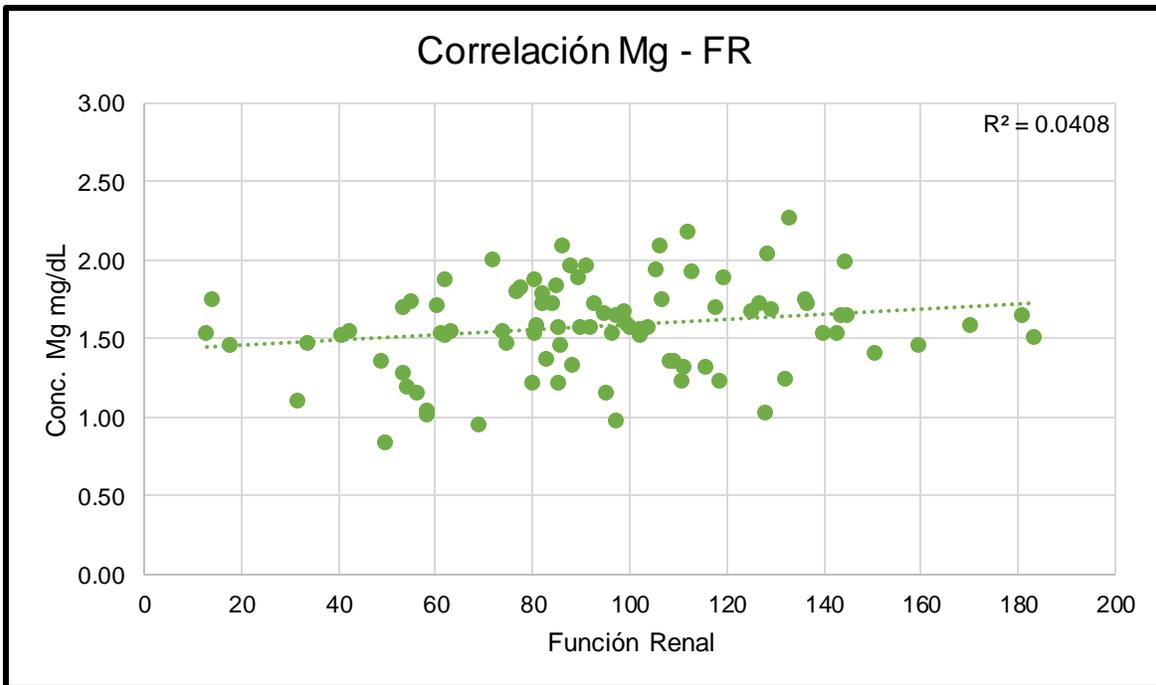


Gráfico 14. Correlación entre concentración sérica de Mg y función renal en los pacientes con DM2.

En la figura anterior se observa que existe una correlación positiva entre las cantidades de Mg y la función renal, cuanto mayor son las concentraciones de Mg, mayor o mejor es la función renal.

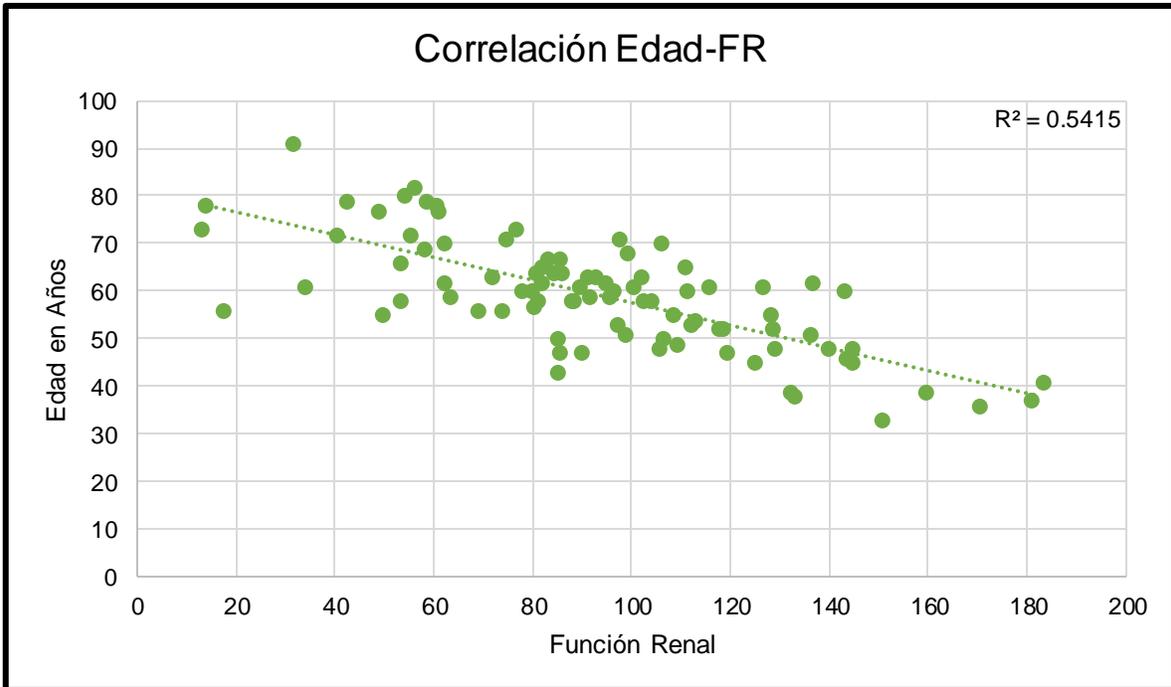


Gráfico 15. Correlación entre edad y función renal en los pacientes con DM2.

En la figura anterior se observó una correlación negativa entre la edad y la función renal, a cuanto más edad de los pacientes, menor es su función renal.

XI. DISCUSIÓN.

En nuestro trabajo, los grupos de pacientes con DM2 <10 años y con DM2 ≥10 años no se encontraron variaciones significativas en peso, talla, IMC y ICC. Se encontró en edad una variación estadísticamente significativa ($p=0.002$) entre los dos grupos, lo que fue de esperarse por los años de evolución de la DM en los dos grupos.

El grado de obesidad está relacionado directamente como un factor de riesgo para el desarrollo de su DM2 [57]. Los resultados corresponden con Mirabal y Vega [58], que evaluaron los factores de riesgo en pacientes prediabéticos, donde el 66.7 % tenía sobrepeso y obesidad, comparado con el 57.4 % con sobrepeso y el 23.4 % con obesidad del grupo con DM2 <10 años y el 64.6 % con sobrepeso y el 16.7 % con obesidad del grupo con DM2 ≥10 años de nuestro estudio. Sánchez (2011) en España presenta valores similares de 56.5 % en hombres y 65.4 % en mujeres con DM2 con un IMC >30 en los dos casos [59]. En México, Bustos (2005), reporta IMC de 29.73 ± 4.91 y ICC 0.92 ± 0.08 , que son muy cercanos a nuestros resultados [64]. Sin embargo, al evaluar los valores de estas medidas encontramos que los dos grupos son de pacientes con obesidad y con obesidad del tipo central en su mayoría; no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Al medir y comparar la PAS y PAD entre los grupos encontramos que hay una ligera tendencia en su elevación respecto al grupo con más años con DM2. Los pacientes con DM ≥10 años sufren problemas de hipertensión con mayor frecuencia, 43.63 % vs 56.36 % respectivamente, sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Se debe decir que los dos grupos están dentro de las recomendaciones de control de presión arterial (<130/90 mmHg) [1, 56]. Estos porcentajes en el diagnóstico de HTA difieren con Sánchez en su estudio donde 77.3 % de sus pacientes tiene HTA, con PAS y PAD con 135.58 ± 15.6 y 77.18 ± 8.8 mmHg respectivamente [59]. Leyva *et al.* (2004)

también difieren con ligeras elevaciones de la PAS y PAD con 133 ± 16 y 77 ± 7 mmHg respectivamente [62]. Estas diferencias de nuestros valores de PAS y PAD de 115.00 ± 11.97 , 73.72 ± 7.48 mmHg y 121.38 ± 14.13 , 76.34 ± 7.52 mmHg, respectivamente para cada grupo, pueden ser debido a la diferencia en edad de los pacientes, en los estudios de Sánchez su población de estudio es mayor. Es de considerarse que el incremento en la PAS sea debido que a mayor tiempo con DM2, el daño aumenta, debido a las afecciones microvasculares que a su vez elevan gradualmente la presión arterial sistémica; todo como parte del desarrollo de la nefropatía diabética [62, 63].

Al evaluar los parámetros bioquímicos que se me midieron en pacientes de ambos grupos, encontramos valores muy similares en lo que respecta a colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, ácido úrico, microalbúmina y magnesio. Los valores con diferencias estadísticamente significativas se encontraron en las mediciones de glucosa ($p=0.002$) y creatinina ($p=0.001$) entre los grupos.

Los valores de glucosa del grupo con DM2 <10 años de 141.70 ± 58.29 mg/dL son similares a los reportados por Sánchez con valores de 138.04 ± 38.4 mg/dL en hombres y 141.08 ± 39.7 mg/dL en mujeres de su estudio en diabéticos; la edad es similar en los pacientes en su estudio [59]. *Bustos et al.* reportaron glucemias de 178.6 ± 79.4 mg/dL que difieren con las nuestras con el grupo con DM2 <10 años, pero que corresponden o son valores cercanos a nuestro grupo con DM2 ≥ 10 años (185.09 ± 72.14 mg/dL) [64].

Existe una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de glucosa entre los grupos, pero se debe observar que ninguno de los dos grupos se encuentra dentro de un control glucémico adecuado recomendado (90 a 130 mg/dL) de glucosa, según lo estipulado por las normas de control metabólico [1, 65]. El descontrol glucémico y elevación del mismo valor se asocia con el aumento de los años con DM2 [64].

El aumento sérico de creatinina nos sugiere una disminución de la función renal con la evolución de la DM2 que se asocia a la nefropatía diabética inherente o consecuente, esto es de esperarse en nuestros resultados dado que los valores de microalbúmina del grupo con DM2 ≥ 10 años son más altos (20.19 ± 19.41 mg/dL) en comparación con el grupo con DM2 < 10 años (10.59 ± 12.92 mg/dL).

Los valores de lípidos séricos de triglicéridos se encontraron elevados por encima de los valores recomendados (< 150 mg/dL) en ambos grupos. La menor utilización de la glucosa a nivel de adipocitos y células musculares, junto a una mayor producción hepática, por neoglucogenia, son la causa de la hiperglucemia entre otros mecanismos de acción [76]. Nuestros valores de triglicéridos se encontraron en 182.19 ± 68.58 mg/dL para el grupo con DM2 < 10 años y de 183.94 ± 84.58 mg/dL para el grupo con DM2 ≥ 10 años; comparados con los valores de Carmona *et al.* (2003) de 184.1 ± 159.2 mg/dL, con Pinto *et al.* (2007) de 186 ± 148.6 mg/dL y Flores *et al.* (2008) de 183.8 ± 48.7 mg/dL.

Las dislipidemias de este tipo son frecuentes en diabéticos [66, 68, 69]. Guerra y colaboradores (2005) obtuvieron valores de 245.8 ± 105.3 mg/dL, sin embargo, su grupo tuvo un intervalo de edad fue de 40 a 80 años [67].

Al evaluar los resultados obtenidos de magnesio en nuestro estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Se encontró una disminución de la concentración de Mg en el grupo con DM2 ≥ 10 años respecto al grupo con DM2 < 10 años de tan solo 0.14 mg/dL. Ambos grupos se encuentran dentro los valores de referencia del Mg ($1.5 - 2.5$ mg/dL).

Resnick y colaboradores (1993) reportan valores de 1.97 mg/dL [71]. Jing (1995) y colaboradores reportan 1.95 mg/dL. Dewitte y colaboradores (2004) reportan valores de 1.8 ± 0.17 mg/dL en un grupo de diabéticos; pero no se mencionan más características del grupo [70]. Simmons *et al.* (2009) reporta valores de 1.95 ± 0.19 mg/dL [72]. Todos estos valores difieren con nuestros resultados que están en

promedio de 1.58 ± 0.31 mg/dL, pero en los diversos estudios son considerados como hipomagnesemia.

Nuestros valores promedio de 1.58 mg/dL corrobora que las concentraciones medias de nuestros pacientes con DM2 son bajas lo que puede ser un factor importante para el descontrol de la glucosa ya que como se conoce el Mg es un factor limitante en el metabolismo de los carbohidratos dado que en este proceso requiere de magnesio como un cofactor durante algunas reacciones enzimáticas [77].

En nuestro estudio las concentraciones de Mg no se asociaron con la edad de los pacientes con DM2 ($r = -0.142$; $p = 0.175$), ni con el IMC ($r = -0.077$; $p = 0.459$). Las edades en los diversos estudios van de 47 a 80 años. Simmons concluye en su estudio que la hipomagnesemia se asocia a la DM2 mas no a sus factores de riesgo precursores, como obesidad, hipertensión, dislipidemias, etc.

Por otra parte, se evaluó la función renal y se encontró que esta va disminuyendo conforme avanza la DM2; los resultados obtenidos fueron que hay una clara diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$) entre el grupo con DM2 ≥ 10 años respecto al grupo con DM2 < 10 años.

Se observa como del primer grupo al segundo el IFG disminuye 29.13 mL/min/1.73 m² haciendo que nuestros pacientes con DM2 ≥ 10 años, queden dentro de etapa 2 de la clasificación de daño renal [55], con lo que se observa un deterioro claro de la función renal.

Es conocido que son escasas las investigaciones que han analizado la absorción de Mg en situaciones de enfermedad renal crónica, presentando además resultados controvertidos. En situaciones de ERC moderada (estadios 1 al 3), se produce una compensación a esa pérdida de la función renal a través de un aumento en la excreción fraccional de magnesio, por lo que los niveles de

magnesio sérico se mantienen dentro de lo normal [78] situación que no es concordante en los pacientes de nuestro estudio que aún en etapa 1 tienen los valores promedio por debajo de los valores de referencia que marca la técnica (1.5 a 2.5 mg/dL).

Adicionalmente se ha encontrado que en personas no diabéticas existe una correlación significativa entre un aclaramiento de creatinina bajo y niveles séricos altos de magnesio, mientras que en los pacientes diabéticos no se ha encontrado esta correlación; en estos pacientes los niveles de magnesio sérico fueron significativamente más bajos, a pesar de una disminución del aclaramiento de creatinina [79]. Esto es concordante con los resultados obtenidos en este estudio donde existió una correlación débil entre la función renal y las concentraciones séricas de magnesio ($r=0.202$, $p=0.052$). Esto podría deberse a que los mecanismos de compensación renal no son suficientes dado que el riñón desempeña un papel crítico en la homeostasis del Mg y en el mantenimiento de una normal concentración de este ión en el líquido extracelular.

Se sabe que aproximadamente el 70 a 80 % de Mg del plasma es ultrafiltrable, y así, casi 2 g de Mg son filtrados diariamente a nivel renal. Bajo circunstancias normales, el 95 % de la carga filtrada de Mg es reabsorbida y solamente el 5 % (unos 100 mg/día) son excretados en la orina. El transporte de Mg es diferente al de la mayoría de los otros iones en cuanto a que el túbulo proximal no es el lugar principal de reabsorción; solamente un 15 a 25 % del Mg filtrado es reabsorbido en este [80].

XII. CONCLUSIONES.

- 1.- La función renal se encuentra disminuida en pacientes con DM2.
- 2.- Las concentraciones séricas de Mg^{+2} se encuentran disminuidas en pacientes con DM2.
- 3.- La disminución de la función renal se relaciona débilmente con la disminución de concentración de Mg sérico en pacientes con DM2.

XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad realizada	Feb 2016	Mar 2016	Abr 2016	May 2016	Jun 2016	Jul 2016	Ago 2016	Sept 2016	Oct 2016	Nov 2016	Dic 2016
	Semanas										
Redacción del protocolo	x	x	x	x							
Estandarización del método			x	x	x	x					
Busqueda de pacientes					x	x	x	x			
Toma de muestras					x	x	x				
Análisis de muestras						x	x				
Análisis de datos							x	x	x	x	
Redacción de resultados								x	x	x	x
Revisiones										x	x
Tramites de titulación											x
Presentación de tesis											x

XIV. BIBLIOGRAFÍA.

1. ADA Información básica sobre la diabetes mellitus tipo dos [Página de internet]. Arlington: Asociación Americana de Diabetes; c2016-03 [Recuperado el 25 de marzo de 2016] Disponible en <http://www.diabetes.org/es>.
2. Sánchez RG. Historia de la diabetes. Gac Med Bol. 2007; 30 (2): 74-78.
3. Jiménez CA, Aguilar SA, Rojas MR, Hernández AM. Diabetes mellitus tipo 2 y frecuencia de acciones para su prevención y control. Salud Publica Mex 2013;55 supl 2:S137-S143.
4. INEGI Causas de defunción en México [Página de internet]. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; c2013-03 [Recuperado el 25 de marzo de 2016] Disponible en <http://www.inegi.org.mx>.
5. INEGI Causas de defunción en Michoacán [Página de internet]. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; c2013-03 [Recuperado el 25 de marzo de 2016] Disponible en <http://www.inegi.org.mx>.
6. INEGI Causas de defunción de hombres en Michoacán [Página de internet]. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; c2013-03 [Recuperado el 25 de marzo de 2016] Disponible en <http://www.inegi.org.mx>.
7. INEGI Causas de defunción de mujeres en Michoacán [Página de internet]. Aguascalientes: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; c2013-03 [Recuperado el 25 de marzo de 2016] Disponible en <http://www.inegi.org.mx>
8. Segarra EE. Fisiología de los aparatos y sistemas. 1ª ed; pags. 91-95. Universidad de Cuenca: Facultad de Ciencias Médicas; 2006.
9. Koolman, Röhm. Bioquímica: texto y atlas. 3ª ed; pags.76-77. Madrid, España: Editorial Medica Panamericana; 2004.
- 10.OMS Diabetes mellitus tipo dos [Página de internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de Salud; c2016-04 [Recuperado el 25 de septiembre de 2016] Disponible en <http://www.who.int/es/>
11. Díaz PJ, Fernández Del Barrio MT, Parede SF. Aspectos básicos de bioquímica clínica. 1ª ed; p. 36-40. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos; 1996.

12. Tébar MJL, Escobar JF. La diabetes mellitus en la práctica clínica. 1ª ed; p. 1-18. Buenos Aires: Madrid: Editorial Medica Panamericana; 2009.
13. Guyton AC. Tratado de fisiología médica. 12ª ed; p. 369-379, 853-856, 939-958. España: Elsevier; 2011.
14. Godman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed; p. 671-677, 829, 946, 1054, 1330. España: McGraw-Hill; 2012.
15. Silverthorn. Fisiología Humana un enfoque integrado. 4ª ed; p. Buenos Aires, Argentina: Medica panamericana; 2009.
16. Bermúdez VBF, Arraiz N, Leal E, Linares S, Mengual E et al. Biología molecular de los transportadores de glucosa: clasificación, estructura y distribución. AVFT; 26 (2): 76-86.
17. Díaz HD P., Burgos H LC. ¿Cómo se transporta la glucosa a través de la membrana celular? Iatreia 2002; 15(3): 179-189.
18. Asenjo S, Muzzo BS, Perez MV, Ugarte PF, Willshaw ME. Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente. Rev. chil. pediatr. 2007; 78(5): 534-541.
19. NIDDK Los riñones y cómo funcionan y la enfermedad renal en personas diabéticas [Página de internet] Washington, D.C.: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; c2016-04 [Recuperado el 25 de marzo de 2016] Disponible en <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/anatomia/los-rinones-y-como-funcionan/Pages/anatomia.aspx>
20. Corvol P., Jeunemaitre X., Charru A., Kotelevtsev Y., Soubrier F. Role of the renin-angiotensin system in blood pressure regulation and in human hypertension: new insights from molecular genetics. Hormone Res. 50: 287–308.
21. Zehnder C. Riñón e hipertensión. Revista. Med. Clin. Condes 16 (2). 2005; 110-116.
22. Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W. Jr. et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidney in long term regulation and in hypertension. Am J Med. 1972; 52:584-94.

23. Zoja C., Benigni A., Remuzzi G. Cellular responses to protein overload: key event in renal disease progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004; 13:31-37.
24. Granados SM, Ortiz LM, Montúfar RI, Menjívar IM. Micronutrientes y diabetes, el caso de los minerales. *Cirugía y Cirujanos*. 2014; 82(1):119-125.
25. LM. de Francisco A, Rodríguez M. Magnesio y enfermedad renal crónica. 2013 *Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología* 2013;33(3):389-99
26. H. Tapia, C. Mora y J. F. Navarro. Magnesio en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2007; 27:674-80
27. Saper RB, Rash R. Zinc: An Essential Micronutrient. *Am Fam Physcian*. 2009; 79:768-772.
28. Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia. Requested vs routine. *JAMA*. 1990; 263:3063-4.
29. Slatopolsky E, Klahr F: Disorders of calcium, magnesium and phosphorus metabolism. En: Shrier RW, Gottschalk CW, editors. *Diseases of the Kidney*. Boston: Little Brown & Co: 2902-20, 1998.
30. Sutton R, Dakhaee K: Magnesium balance and metabolism. En: Jacobson HR, Stirker GE, Klahr S, editors. *The Principles and Practice of Nephrology*. Philadelphia: B. C. Decker Inc: 136-9, 1991.
31. Lowenthal DT: Clinical pharmacology of magnesium chloride. En: Giles TD and Seelig MS, editors. *The Role of Magnesium Chloride Therapy in Clinical Practice*. Clifton: Oxford Health Care Inc: 9-10, 1998.
32. Alfrey AC, Miller NL: Bone magnesium pools in uremia. *J Clin Invest* 52: 3019-23, 1973.
33. Webster PO: Magnesium. *Am J Clin Nutr* 45: 1305-12, 1987.
34. Gunther T: Mechanisms of regulation of Mg²⁺ efflux and Mg²⁺ influx. *Miner Electrolyte Metab* 19. 1993; 259-65.
35. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1990.

36. Maj-Zurawska M. Clinical findings on human blood with the KONE ISE for Mg²⁺. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1994; 217:69-76.
37. Hashizume N, Mori M. An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia. *Jpn J Med* 1990; 29:368-72.
38. Graham LA, Caesar JJ, Burgen ASV: Gastrointestinal absorption and excretion of Mg²⁸ in man. *Metabolism* 9: 646-59, 1960.
39. Brannan PG, Bergne-Marini P, Pak CYC, Hull AR, Fodtran JS: Magnesium absorption in the human small intestine. *J Clin Invest* 57: 1412-18, 1996.
40. Kayne LH, Lee DBN: Intestinal magnesium absorption. *Miner Electrolyte Metab* 19: 210-7, 1993.
41. De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J* 2012;5(Suppl 1):i15-i24.
42. Spencer H, Lesniak M, Gatza CA, Osis D, Lender M: Magnesium absorption and metabolism in patients with chronic renal failure and in patients with normal renal function. *Gastroenterology* 79: 26-34, 1980.
43. Fran Ganong. *Fisiología médica*. 2010. 23^a ed; pags. 640,642, 673. China: Ed. Mc GrawHill Interamericana; 2010.
44. Alfrey AC, Miller NL, Trow R: Effect of age and magnesium depletion on bone magnesium pools in rats. *J Clin Invest* 54:1074-81, 1974.
45. McCance RA, Widdowson EM, Lehmann H: The effect of protein intake on the absorption of calcium and magnesium. *Biochem J* 36: 686-91, 1942.
46. Quamme GA, De Rouffignac C: Transport of magnesium in renal epithelial cells. En: Birch NJ, editor. *Magnesium and the Cell*. London: Academic: 235-262, 1993.
47. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 24: 737-52, 1994.
48. Lowenthal DT, Ruiz JG: Magnesium deficiency in the elderly. *Geriatric Urol Nephrol* 5: 105-111, 1995.
49. Quamme GA, Dirks JH.: The physiology of renal magnesium handling. *Renal Physiol* 9: 257-69, 1986.

50. Hu JF, Zhao XH, Parpia B, Campbell TC: Dietary intakes and urinary excretion of calcium and acids: a cross-sectional study of women in China. *Am J Clin Nutr* 58: 398-406, 1993.
51. Bancila V, Cens T, Monnier D, Chanson F, Faure C, Dunant Y, et al. Two SUR1-specific histidine residues mandatory for zinc-induced activation of the rat KATP channel. *J Biol Chem* 2005; 280:8793-8799.
52. Aranda P, Planells E, Llopis J. Magnesio. *Ars Pharmaceutica*, **41**: 1; 91-100, 2000
53. W. H. Linda Kao, MHS; Aaron R. Folsom, MD, MPH; F. Javier Nieto, MD, PhD; Jing-Ping Mo, MD, PhD; Robert L. Watson, DVM, PhD, MPH; Frederick L. Brancati, MD, MHS. Serum and Dietary Magnesium and the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med*. 1999;159:2151-2159
54. Michael HM, Wojciech P. *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular*. 5ª ed; pags. Madrid, España: Editorial Medica Panamericana; 2008.
55. NKF-KDOQUI Enfermedad renal y su clasificación en etapas [Página de internet]. New York: The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; c2016 [Recuperado el 10 de agosto de 2016] Disponible en <https://www.kidney.org/professionals/guidelines>
56. Carvajal CC. El laboratorio clínico en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. *Med. leg. Costa Rica*. 2016; 33(1): 190-196.
57. De Arriba MA, López ÚM, Rueda CC, Labarta JI, Ferrández LA. Valores de normalidad de índice de masa corporal y perímetro abdominal en población española desde el nacimiento a los 28 años de edad. *Nutr Hosp* 2016;33:887-893
58. Mirabal ID, Vega JJ. Detección precoz de pacientes con riesgo de diabetes mellitus en la atención primaria de salud. *Rev. Med. Electrón.* 2015; 37(5): 469-478.
59. Domínguez SM, Pedro; Grupo AZUER Control Metabólico en Pacientes Diabéticos Tipo 2: grado de Control y nivel de Conocimientos (Estudio AZUER) *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2011; 4(1):32-41.
60. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández FG, Josep M. Galcerán, Goicoechea M, Oliveras A, Portolés J, Rubio E, Segura J, Aranda P, L.M. de Francisco L.M., del Pino M.D, Fernández VF, Górriz JL., Luño J, Marín R, Martínez I, Martínez CA, Orte M.L, Quereda C, Rodríguez PJC., Rodríguez M, Ruilope LM. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las

- guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología*. 2014;34(3):302-16.
61. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1257–1272, 2015.
62. Leyva JR, Álvarez AC, López MM. Función renal en diabéticos tipo 2, determinada por fórmula de Cockcroft-Gault y depuración de creatinina. *Rev Med IMSS* 2004; 42 (1): 5-10.
63. Complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2004;12(2):31-S44.
64. Bustos MR, Solís RM, Chávez CM, Aguila NL. Control de la glucemia en diabéticos tipo 2. Utilidad de mediciones en ayuno y posprandiales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43 (5): 393-399.
65. DOF, Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-015-SSA-2-2010. Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
66. López C J.M, Rodríguez M J.R, Ariza A C.R., Martínez BM. Estilo de vida y control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Validación por constructo del IMEVID. *Aten Primaria* 2004;33(1):20-7.
67. M. Guerra, D. Luján, M. Alvarado, D. Moreno, M. Silva. Estudio del perfil lipídico en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en bogota. *UNIVERSITAS SCIENTIARUM Revista de la Facultad de Ciencias*. 2005;10:81-89.
68. Flores LM, Velázquez TJ, Camacho CN. Control metabólico, estado nutricional y presión arterial de diabéticos tipo 2. Eficacia de una estrategia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46 (3): 301-310.
69. Pintó X, Corbella E, Figueras R, Biarnés J, Ricart W, Morales C, Falkon L, Masana L, en representación del grupo del estudio ESODIAH. Factores predictivos del riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia. Estudio ESODIAH. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(3):251-8.
70. Dewitte K, Dhondt A, Giri M, ST Ockl D, Rottiers R, Lameire N, Thienpont L M. Differences in Serum Ionized and Total Magnesium Values During Chronic Renal Failure Between Nondiabetic and Diabetic Patients. *DIABETES CARE*, VOLUME 27, NUMBER 10, OCTOBER 2004.
71. L. M. Resnick I, B.T., R. K. Gupta , J. H. Laragh I, M. H. Alderman, B.M. Intracellular and extracellular magnesium depletion in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. 1993. *Diabetologia* (1993) 36:767-770.

72. Simmons D, Joshi S, Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: Not pre-diabetes, obesity or the metabolic síndrome. 2009. *abetesresearchandclinicalpractice*87(2010)261–266.
73. Barbagallo M, Dominguez J.L, Galioto A, Ferlisi A, Cani C, Malfa L, Pineo A, Busardo A, Paolisso G. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardio-metabolic syndrome X. 2003. *Molecular Aspects of Medicine* 24 (2003) 39–52.
74. Barbagallo M, Dominguez J.L. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic síndrome and insulin resistance. 2007. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 458 (2007) 40–47.
75. Otero M. Enfermedad renal crónica. *Colomb Med* 2002; 33: 38-40.
76. Maiz GA. El síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. 2005. *BOLETIN DE LA ESCUELA DE MEDICINA VOLUMEN 30 Nº1 - AÑO 2005*.
77. Caro JF, Triester S, Patel VK, Tapscott EB, Frazier NL, Dohm GL. Liver glucokinase: decreased activity in patients with type II diabetes. *Horm Metab Res* 1995;27:19-22.
78. Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969;124:302-11.
79. Dewitte K, Dhondt A, Giri M, Stöckl D, Rottiers R, Lameire N, et al. Differences in serum ionized and total magnesium values during chronic renal failure between nondiabetic and diabetic patients: a cross-sectional study. *Diabetes Care* 2004;27:2503-5.
80. Al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 24: 737-52, 1994.

XVI. ANEXOS.

1. Carta de consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN

HOSPITAL GENERAL REGIONAL N° 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

RELACIÓN ENTRE Mg Y FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON DM TIPO 2

Morelia, Michoacán, a _____ de _____ del 201 _____

Le estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado:
RELACIÓN ENTRE Mg Y FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON DM TIPO 2

Registrado ante el Comité Local de Investigación y de Ética de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social con el número: R-2015-1603-42.

El siguiente documento le proporciona información detallada sobre el mismo. Por favor léalo atentamente.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

Se conoce que la hiperglucemia sostenida se asocia a un mayor deterioro de la función renal y progresión hacia falla renal crónica. Dado que existe una gran proporción de pacientes descontrolados según la Guía de práctica clínica de DM2, y esta hiperglucemia sostenida probablemente conduzca a un mal metabolismo de magnesio; la realización de este estudio podría permitir dar una visión más específica de la relación del magnesio con la función renal y estudiar a futuro terapias farmacológicas para retardar la progresión a ERC de los pacientes con

DM2. El objetivo de este trabajo es determinar la relación entre la concentración sérica de Mg y la función renal en pacientes con DM2 en base a su alimentación.

PROCEDIMIENTOS

Si Usted acepta participar se le explicará que su participación en este estudio consistirá en que el P.Q.F.B. Miguel Patiño y la Dra. Yaneth García Aguilar le realizarán una serie de preguntas relacionadas con su estado actual y los medicamentos que está tomando; le tomará algunas medidas corporales como peso, talla, frecuencia cardiaca (que tan rápido late su corazón), frecuencia respiratoria (que tan rápido está respirando) y presión arterial, para conocer su estado de salud; de su expediente clínico tomará los siguientes datos del laboratorio azúcar (glucosa), grasas (colesterol, triglicéridos) y creatinina, así como otras enfermedades que usted tenga registradas en su expediente clínico, además se le dará cita en un cubículo del Laboratorio clínico del HGR N° 1 para la colecta de sangre para posteriormente cuantificar el magnesio en suero.

RIESGOS Y MOLESTIAS

Los posibles riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio, son los siguientes:

La incomodidad de responder algunas preguntas que el P.Q.F.B. Miguel Patiño y la Dra. Yaneth García Aguilar le haga así también como el pesarlo en una báscula y medirle su estatura.

La toma de la muestra de sangre venosa de uno de sus brazos que le colectará el p. Q.F.B. Miguel Patiño, le puede causar una ligera molestia al introducir o retirar la aguja; ocasionalmente se puede lastimar la vena y se puede producir un hematoma (moretón) en el sitio de la punción, al final de la toma de la muestra, lo anterior se reduce al mínimo si mantiene presionado el sitio puncionado con una torunda (bolita de algodón) húmeda con alcohol etílico. El moretón desaparecerá en un par de días.

BENEFICIOS

Es probable que usted no reciba un beneficio directo por su participación en el estudio, sin embargo, los resultados del mismo permitirán conocer el magnesio sérico se asocia con la función renal esto con la finalidad de explorar el desarrollo de la enfermedad renal.

Un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de las pruebas clínicas y de laboratorio que le realizaremos proporcionarán información sobre su estado de salud y de su función renal.

INFORMACIÓN DE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DEL TRATAMIENTO

El investigador responsable se ha comprometido a darle información oportuna sobre cualquier resultado o procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para su estado de salud, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que pudiera tener acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo: los riesgos, los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con su tratamiento.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS ni su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que ya recibe. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación, sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

La información que proporcione y que pudiera ser utilizada para identificarlo (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. Nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante el estudio, al menos que usted así lo desee. NO se dará información que pudiera revelar su identidad, siempre su identidad será protegida y ocultada, le asignaremos un número para identificar sus datos y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestra base de datos.

PERSONAL DE CONTACTO EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con la Dra. Janeth Garcia Aguilar, Investigador Responsable al teléfono 4434404194 o con el P.Q.F.B. Miguel Patiño al teléfono 4433515034 o en su caso en la Dirección de Enseñanza e Investigación del HGR N°1, con la Dra. Irma Hernández Castro al teléfono 310 9950 extensión 31315. Otro contacto es la Coordinación de Enseñanza e Investigación de la UMF N° 80 con el Dr. Gerardo Muñoz Cortéz al teléfono 3122280 Ext. 31407.

Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si Usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: comisión de Ética de Investigación de la comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS: Av. Cuauhtémoc 330 4° Piso bloque “B” de la Unidad de Congresos. Col. Doctores. México, D.F., CP 06720. Tel. (55) 56276900 Ext 21216 de 9 a 16:00 hrs o si así lo prefiere al correo electrónico comite.eticainv@imss.gob.mx

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido

contestadas a mi satisfacción y se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma del Participante

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado.

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar de este estudio de investigación.

Nombre del encargado que obtiene el consentimiento

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firmas de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del testigo

Fecha

“Relación entre Magnesio y función renal en pacientes con DM tipo 2”

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del testigo

Fecha

2. Hoja de recolección de datos.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
HOSPITAL GENERAL REGIONAL N° 1

Datos generales

Nombre: _____ Edad: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ P/A: _____

Enfermedades

Diabetes 1 / 2 Años _____

Gastritis

Hipertensión

Problemas respiratorios

Problemas renales

Cardiopatías

¿Cuántas veces evacua al día? _____

Problemas intestinales/Estreñimiento

Fármacos que usa para el control de sus padecimientos

Metformina

Metroprolol

Diuréticos

Glibenclamida

Captopril

Ranitidina

Insulina

Alopurinol

Omeoprazol

Simvastatina/Estatinas

Fenofibrato/Ciprofibrato

Antistaminicos

Amlodipino

Complejo B

Otro

Telmisartan/Losartan

Aspirina/AINES

Alimentación

¿Con que regularidad consume los siguientes alimentos?

Alimento	Semanalmente	Mensualmente	Cantidad
Nueces			
Habas			
Arroz			
Perejil			
Carne de Res			
Pan integral			
Pistachos			
Frijol			
Soya			
Cangrejo/Jaiba/ Crustáceos			
Pescado/Atún			
Pollo			
Frutos secos			
Pepitas de girasol			
Garbanzo			
Avena			
Papas			
Leche			

Maíz			
Germen de trigo			
Espinacas			
Berro			
Acelga			
Chocolate			

¿Qué frutas consume con regularidad?

Pruebas bioquímicas

Glucosa: _____

TG: _____

CT: _____

LDL: _____

HDL: _____

Urea: _____

Creatinina: _____

Mg: _____

Microalbúmina: _____