

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



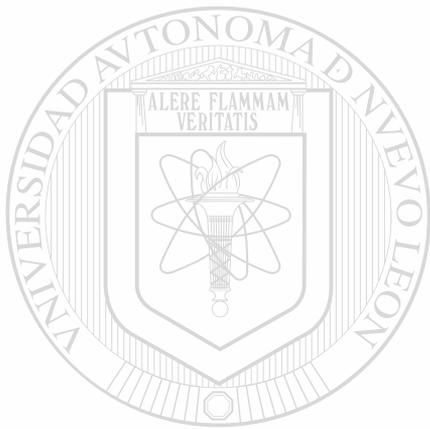
**EFEECTO DE LA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE
MAGNESIO EN EL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

Por

JESÚS FERNANDO GUERRERO ROMERO

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA**

Enero, 2003



U
ANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

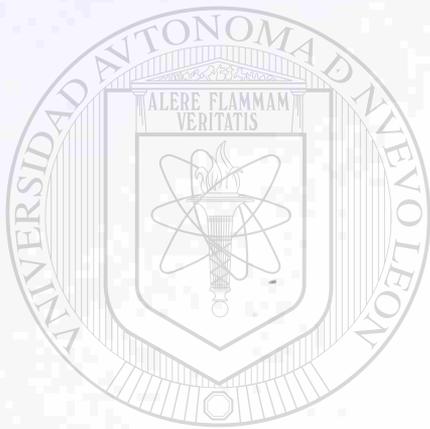
®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TD
RC661
.I6
G8
2003
e.1



1080122624



UANL

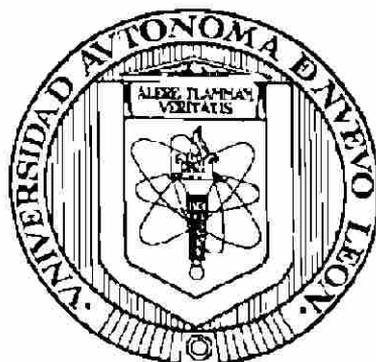
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**EFFECTO DE LA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE
MAGNESIO EN EL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA**

Por

JESÚS FERNANDO GUERRERO ROMERO

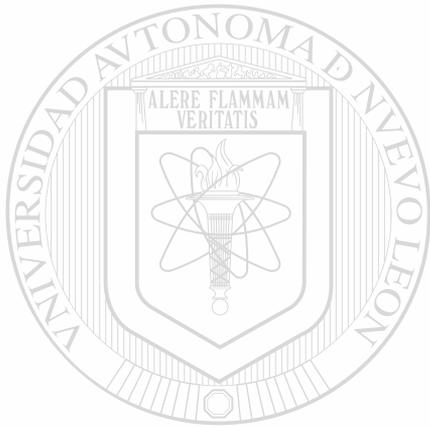
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA**

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Enero, 2003

TD
RC661
.I6
G8
2003



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



DIRECTOR DE TESIS

Dr. Hector Eloy Tamez Pérez

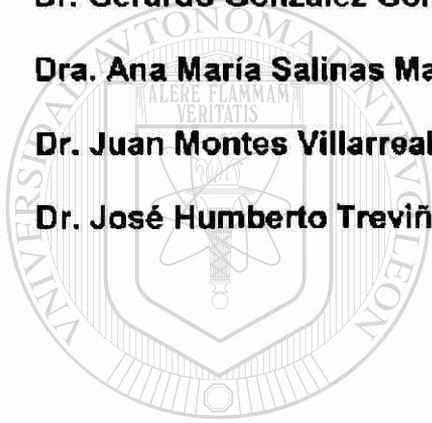
MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TESIS DOCTORAL

Dr. Gerardo González González

Dra. Ana María Salinas Martínez

Dr. Juan Montes Villarreal

Dr. José Humberto Treviño Ortiz



UANL

SUSTENTANTE

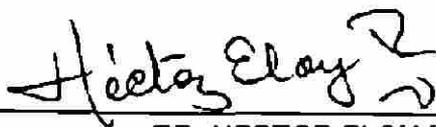
Jesús Fernando Guerrero Romero

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



EFFECTO DE LA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE MAGNESIO EN EL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA

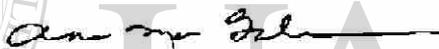
Aprobación de la Tesis:



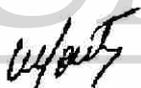
DR. HECTOR ELOY TAMEZ PEREZ
Director de Tesis



DR. JOSE GERARDO GONZALEZ GONZALEZ
Comisión de Tesis



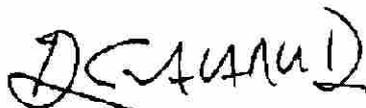
DRA. ANA MARIA SALINAS MARTINEZ
Comisión de Tesis



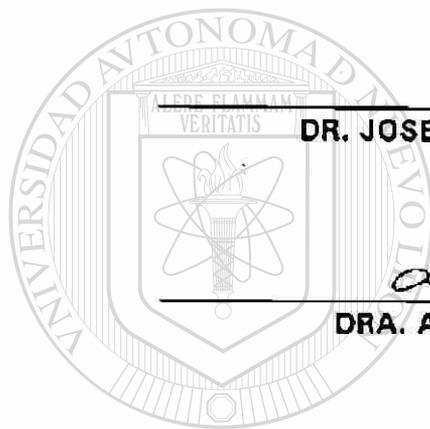
DR. JUAN MONTES VILLARREAL
Comisión de Tesis



DR. JOSE HUMBERTO TREVINO ORTIZ
Comisión de Tesis



DR. DIONICIO A. GALARZA DELGADO
Subdirector
de Investigación y Estudios de Posgrado

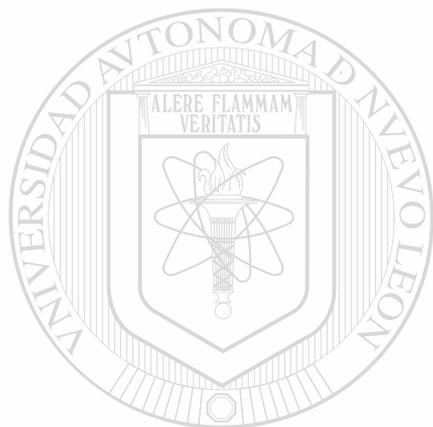


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al Dr. Hector Eloy Tamez Perez, por su permanente y excelente disposición en la asesoría y revisión de esta tesis; a los Doctores José Gerardo González González, Ana María Salinas Martínez, Juan Montes Villarreal y José Humberto Treviño Ortiz por sus valiosas sugerencias y observaciones.



UANL

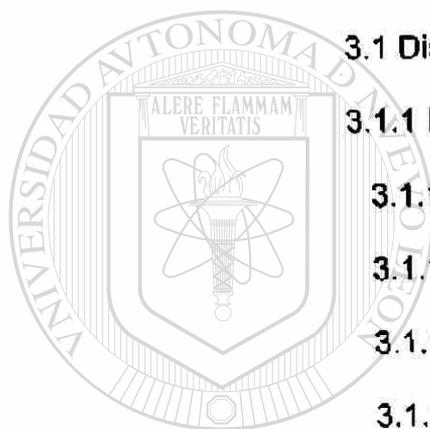
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO		Pag
	Resumen	1
1	Introducción	4
2	Objetivos	12
	2.1 Objetivo General	12
	2.2 Objetivos específicos	12
3	Material y Métodos	13
	3.1 Diseño del Estudio	13
	3.1.1 Primera Fase	13
	3.1.1.1 Universo de Estudio	14
	3.1.1.2 Técnica Muestral	14
	3.1.1.3 Criterios de inclusión	15
	3.1.1.4 Criterios de no inclusión	15
	3.1.1.5 Criterios de eliminación	15
	3.1.1.6 Tamaño de la muestra	16
	3.1.2 Segunda fase	17
	3.1.2.1 Universo de estudio	17
	3.1.2.2 Criterios de inclusión	17
	3.1.2.3 Criterios de no inclusión	17
	3.1.2.4 Criterios de eliminación	18
	3.1.2.5 Tamaño de la muestra	18

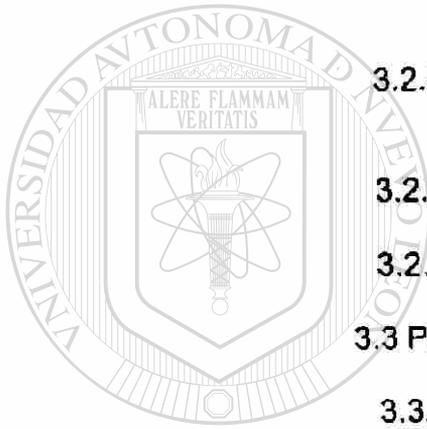


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO		Pag
3	3.2 Variables del estudio y definiciones operacionales	20
	3.2.1 Variable dependiente, Primera Fase.....	20
	3.2.2 Componentes de la Variable dependiente, Primera Fase	20
	3.2.3 Variable independiente, Primera Fase	21
	3.2.4 Variable dependiente, Segunda Fase.....	22
	3.2.5 Variable independiente, Segunda Fase	23
	3.2.6 Variables confusoras	23
	3.2.7 Control de variables confusoras	27
	3.3 Procedimientos	28
	3.3.1 Primera Fase	28
	3.3.2 Segunda Fase	31
	3.4 Consideraciones éticas	32
	3.5 Análisis Estadístico	32
4	Resultados	33
	4.1 Primera Fase	33
	4.2 Segunda Fase	35
5	Discusión	38
6	Conclusión	47
6	Bibliografía	48



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

INDICE DE TABLAS

	Pag
Tabla 1. Características antropométricas de la población en estudio	66
Tabla 2. Características de laboratorio de la población en estudio	67
Tabla 3. Características de laboratorio de la población en estudio que mostró niveles séricos de magnesio iguales o menores de 1.8 mg/dl	68
Tabla 4. Análisis de regresión múltiple	69
Tabla 5. Características antropométricas de la población en el ensayo clínico aleatorio	70
Tabla 6. Características de laboratorio en condiciones basales de la población en el ensayo clínico aleatorio	71
Tabla 7. Características de laboratorio al final de 12 semanas de tratamiento con 5 g de MgCl ₂ al día (Grupo A) o placebo inerte (Grupo B)	72

INDICE DE FIGURAS

Pag

Figura 1. Proceso de selección aleatoria de dos fases en población abierta para integrar los Grupos de Casos y Controles 73

Figura 2. Proceso de selección aleatoria y seguimiento de las personas que integraron el Ensayo Clínico Aleatorio Controlado. Periodo de seguimiento de 12 semanas 74

Figura 3. Correlación de Pearson entre los valores séricos de magnesio y el índice de HOMA-IR, en sujetos con resistencia a la insulina (HOMA-IR ≥ 3.0) (Casos) 75

Figura 4. Niveles séricos de glucosa e insulina en condiciones de ayuno y dos horas posterior a la ingesta de 75 gramos de glucosa oral (2-h PG), en los sujetos con (Casos) y sin (Controles) resistencia a la insulina 76

Figura 5. Fuerza de asociación entre niveles séricos de magnesio y resistencia a la insulina, estimado por análisis bivariado 77

Figura 6. Variación porcentual antes y después del tratamiento de 12 semanas con 5 gr de $MgCl_2$ al día (Grupo A) o 5 gr de placebo inerte (Grupo B) 78

INDICE DE FIGURAS

Pag

Figura 7. Niveles séricos de magnesio en condiciones basales y después de 3 meses de suplementación oral con 5 gr de MgCl₂ al día (Grupo A), o placebo inerte (Grupo B) 79

Figura 8. Niveles séricos de glucosa en ayuno en condiciones basales y después de 3 meses de suplementación oral con 5 gr de MgCl₂ al día (Grupo A), o placebo inerte (Grupo B) 80

Figura 9. Índice de HOMA-IR antes y después de 3 meses de suplementación oral con 5 gr de MgCl₂ al día. (Grupo A) o placebo oral inerte (Grupo B) 81

Apéndice A 82

Resumen Autobiográfico 85

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

RESUMEN

Jesús Fernando Guerrero Romero Fecha de Graduación: Enero, 2003

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del estudio: EFECTO DE LA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE MAGNESIO EN EL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA.

Número de Páginas: 87

**Candidato para el grado de
Doctorado en Medicina**

Área de Estudio: Ciencias de la Salud, Endocrinología

Introducción. En los sujetos aparentemente sanos, la deficiencia de magnesio se asocia a un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensión arterial, componentes del síndrome de resistencia a la insulina, por lo que consideramos importante establecer la naturaleza de esta asociación, la que podría aportar elementos para una intervención temprana dirigida a retardar o evitar la aparición de los componentes de la resistencia a la insulina.

Objetivo. Evaluar el efecto de la disminución de los niveles séricos de magnesio en el índice de resistencia a la insulina.

Material y Métodos. El estudio se diseñó en dos Fases:

En la primera se realizó un estudio de Casos y Controles en el que el grupo de Casos se integró por Individuos en los que se identificó resistencia a la Insulina y fueron los Controles, individuos sanos sin resistencia a la insulina. La edad, las cifras de presión arterial, y la obesidad se consideraron criterios de

pareamiento, incluyéndose un sujeto en el grupo Control por cada uno en el Grupo de Casos.

En la Segunda fase se realizó un Ensayo Clínico Aleatorio Controlado Doble Ciego, al que se incluyeron los sujetos con resistencia a la insulina e hipomagnesemia identificados en la Primera Fase. Se integraron dos grupos, Grupo que recibió Cloruro de Magnesio a la dosis de 2.5 gr una vez al día durante 12 semanas, y el Grupo B, Grupo control que recibió placebo oral inerte.

Resultados. Se integraron a la **Primera Fase** del estudio 100 Casos y 100 Controles. En los sujetos con resistencia a la insulina los niveles séricos de magnesio fueron significativamente más bajos que en los sujetos del grupo de Control. Por otro lado, los sujetos con resistencia a la insulina e hipomagnesemia mostraron un índice HOMA-IR más elevado que el documentado en el grupo total de Casos (5.2 ± 3.2 versus 4.1 ± 1.3 , $p = 0.001$)

y en los sujetos del grupo control que presentaron hipomagnesemia (5.2 ± 3.2 versus 1.8 ± 0.7 , $p < 0.00001$). La fuerza de asociación entre hipomagnesemia y resistencia a la insulina, estimada por el cálculo de la razón de momios (OR) fue de 6.0 (IC_{95%} 2.3-9.4, $p < 0.00001$), asociación que se mantuvo elevada en el análisis de regresión logística múltiple (OR 3.7 IC_{95%} 1.4-6.8)

En la **Segunda Fase**, se integraron 60 sujetos, 30 en cada Grupo de estudio. Al final de las 12 semanas de seguimiento los niveles séricos de magnesio en los sujetos que recibieron MgCl₂ se elevaron de 1.48 ± 0.2 a 1.96 ± 0.2 mg/dl y los valores del índice de HOMA-IR disminuyeron de 4.6 ± 2.8 a 2.6 ± 1.1 , mientras

que en el grupo que recibió placebo no hubo cambios significativos variando los niveles séricos de magnesio de 1.50 ± 0.2 a 1.49 ± 0.2 mg/dl y el valor del Índice de HOMA-IR de 5.2 ± 1.9 a 5.3 ± 2.9 . La mejoría en los niveles séricos de magnesio de los sujetos con suplementación oral con $MgCl_2$, fue notoria a partir del segundo mes, mientras que en los que recibieron placebo no hubo cambios durante el periodo de estudio. En forma similar, la mejoría en los niveles del índice de HOMA-IR en el grupo con $MgCl_2$ se apreció a partir del segundo mes. El análisis múltiple de regresión logística ajustado por edad y sexo, en los sujetos que recibieron suplementación oral con $MgCl_2$, mostró un Riesgo Relativo de 0.78 (IC_{95%} 0.4-9.2).

Conclusiones. Los niveles séricos bajos de magnesio se asocian de una manera independiente a la resistencia a la insulina.

La suplementación oral con 2.5 gramos de $MgCl_2$ durante 12 semanas reestablece los valores séricos normales de magnesio reduciendo significativamente el índice de HOMA-IR.

FIRMA DEL ASESOR _____

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

Las evidencias epidemiológicas acumuladas en las últimas décadas muestran un crecimiento importante en la incidencia de diabetes mellitus (DM), lo que implica que este problema de salud será uno de los principales retos de salud pública en el nuevo milenio que recién inicia (1). Este aumento en la presentación de DM afecta igualmente a las comunidades de los países en desarrollo (1-3), los que tienen menos recursos para hacer frente a la carga económica que representa la atención adecuada de las complicaciones crónicas de esta enfermedad (1).

La DM es pues en la actualidad una de las enfermedades no transmisibles más comunes (1). A nivel mundial constituye la cuarta causa de muerte en adultos (1), mientras que en nuestro país ocupa la tercera causa de mortalidad y la primera causa de demanda de consulta externa en los sistemas sociales de atención a la salud (4).

En la zona norte de México, la prevalencia de DM tipo 2 es de 9.0%, según la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (5), mientras que en el Estado

de Durango, alcanza cifras cercanas al 11% (6). Tanto a nivel nacional (7) como en el contexto internacional (1), se estima que en virtud de las tasas crecientes de la incidencia de DM, este problema de salud se encuentra aún en fase emergente (7).

Uno de los principales problemas relacionados con la DM lo constituye el hecho de que la enfermedad se acompaña de complicaciones micro- y macro-vasculares que determinan no solo la disminución de las capacidades de quien la padece, sino que el incremento en los costos de atención médica. En este sentido, por ejemplo, la estimación del costo anual de atención de 120 pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria en el Hospital General Regional No. 1 del IMSS en la ciudad de Durango, fue de 450,500.00 US DLLs (\$20 480.00 US DLLs paciente-año, en base a una mediana de 22 pacientes-mes), lo que representa cerca del 2% del presupuesto anual de la institución (datos no publicados). En este mismo

contexto, en un análisis de mortalidad por causa múltiple en nuestra población, encontramos una elevada frecuencia de enfermedades renales 24.55%, de enfermedad hipertensiva y vascular periférica 13.52%, de enfermedades infecciosas y problemas agudos 26.68%, así como de problemas cardiovasculares 15.47% (8). En dicho estudio, no se captó la frecuencia de problemas tales como la ceguera secundaria a retinopatía diabética, ya que como análisis de mortalidad, la fuente de información fueron los certificados de defunción, en los que no se consignan entre las causas de muerte los problemas relacionados a la ceguera. Sin embargo, es conocido que la retinopatía diabética es la primera causa de ceguera (9-11).

En relación a la mortalidad derivada de las complicaciones de la DM, los datos son consistentes y muestran un exceso de mortalidad en los sujetos diabéticos, hombres y mujeres, en todos los grupos de edad (12), de las cuales la mortalidad derivada de las complicaciones cardiovasculares ocupa el primer lugar (13).

Por otro lado, a pesar de los avances en la comprensión de la enfermedad, los mecanismos patogénicos de las complicaciones de la DM no se entienden apropiadamente, en este sentido algunos pacientes diabéticos desarrollan complicaciones crónicas más tempranamente que otros bajo control similar (14). Se ha hecho énfasis en la multifactorialidad del problema que representa la aparición de las complicaciones crónicas en la DM (15), circunstancia que implica a su vez un abordaje complejo y por necesidad interdisciplinario en los intentos para un tratamiento eficaz.

Teniendo en cuenta la naturaleza de la enfermedad, su elevada frecuencia de complicaciones incapacitantes, su alta tasa de mortalidad, y los elevados costos de atención médica, será necesario la implementación de estrategias de prevención temprana y promoción a la salud encaminadas a la detección y tratamiento oportuno de los factores de riesgo, en un intento por disminuir o retardar la aparición de la enfermedad. En este contexto, se ubican los objetivos del presente trabajo como se explicita más adelante.

Los esfuerzos dirigidos a la identificación temprana de los factores de riesgo para el desarrollo de la DM tipo 2 son prioritarios dada su elevada prevalencia en nuestro país. En este contexto, uno de los primeros cambios que ocurren en la historia natural de la DM tipo 2 es el incremento en los niveles séricos de

insulina, que se presenta como una respuesta compensatoria del organismo para mantener la homeostasis de la glucosa (16,17). Al respecto, se ha descrito que la historia familiar de diabetes y la obesidad son factores de riesgo asociados al desarrollo temprano de hiperinsulinemia (18-23), relación en la que influyen aspectos de carácter étnico (21,24,25). De la misma manera, en virtud de los cambios hormonales y la síntesis de factores anti-insulina relacionados al desarrollo y crecimiento del tejido placentario, las mujeres con elevadas tasas de paridad tienen mayor riesgo de hiperinsulinemia (26).

Por otro lado, la presencia de hiperinsulinemia es indicativa de resistencia a la insulina que constituye un estadio previo al desarrollo del síndrome metabólico; incluso algunos autores señalan que en ausencia de trastornos pancreáticos, la hiperinsulinemia *per se* es un indicador directo de la sensibilidad a la insulina en los tejidos blanco (27).

De esta manera, aún cuando la hiperinsulinemia es uno de los predictores más importantes del desarrollo de DM tipo 2, su presencia es el reflejo de alteraciones metabólicas que pueden estar en fases avanzadas (27,28), por lo que es necesario dirigir los esfuerzos para identificar los factores de riesgo potencialmente modificables que se asocian a su desarrollo, en los estadios más tempranos de la historia natural. Si se tiene en cuenta que los cambios en los niveles séricos de insulina ocurren en las primeras fases del desarrollo de la DM tipo 2, la identificación de los factores de riesgo asociados al incremento de los niveles séricos de insulina facilitaría la implementación de intervenciones de prevención más temprana y oportuna. La hipomagnesemia, según se discute más adelante, podría ser uno de estos factores.

Las alteraciones metabólicas características de la resistencia a la insulina preceden por varios años al diagnóstico de DM tipo 2 (18,29-31); a pesar de ello, los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo no se conocen del todo (30-32).

La resistencia a la insulina se caracteriza por una disminución en su utilización por los tejidos blanco (27,33), por lo tanto existe una respuesta pancreática compensadora de tal manera que, la hiperinsulinemia constituye un rasgo característico en el estado de resistencia a la insulina, en el que los niveles séricos de insulina se correlacionan de manera inversa con su sensibilidad a nivel periférico (33).

En la actualidad el estándar de oro para la determinación de la resistencia a la insulina es el clamp euglicémico, el cual permite determinar la sensibilidad de la respuesta metabólica del organismo ante cargas predeterminadas de insulina y glucosa (34). El principal inconveniente en la utilización del clamp euglicémico

es que requiere de gran cooperación del paciente, de la participación de personal calificado y recursos tecnológicos que permitan garantizar en primer

lugar la seguridad del sujeto en estudio y en segundo la obtención de resultados confiables. Estos inconvenientes se han señalado como una de las limitaciones del uso del clamp euglicémico en estudio epidemiológicos (35), ante lo cual se ha promovido el uso de técnicas indirectas (35,36). De éstas, el índice de resistencia a insulina obtenido con el Modelo Homeostático (HOMA-IR) tiene una correlación cercana a 0.90 respecto al clamp euglicémico, por lo que es el método indirecto más utilizado en estudios de población (35).

Por otro lado, el magnesio es el catión intracelular más abundante después del potasio (37). Su concentración plasmática es marcadamente constante en los sujetos sanos (38) y ha sido identificado como un cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas que participan en el metabolismo energético y en la síntesis de proteínas (37,39).

En el compartimiento sérico 27 a 34% del magnesio sérico está ligado a proteínas, principalmente a la albúmina; mientras que el 8 a 12% se encuentra en forma de aniones orgánicos e inorgánicos pequeños tales como citrato y lactato; y 50 a 70% se encuentra en forma libre como ión hidratado. Por lo general, la fracción de magnesio sérico que se determina habitualmente en el laboratorio es la fracción libre, la cual es la fisiológicamente activa (30).

Los causas más importantes relacionadas a la deficiencia de magnesio son la edad avanzada (40,41), la ingesta de alcohol, el descontrol metabólico diabético y el uso de diuréticos (37,39).

La deficiencia sérica de magnesio es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad aterosclerótica y coronaria (42-47). Además, la hipomagnesemia se asocia con la disminución de los niveles séricos de HDL-colesterol (44) y con el incremento de las concentraciones séricas de colesterol total, LDL-colesterol (44), y triglicéridos (45). Además, estudios transversales han demostrado una fuerte asociación entre la disminución de la concentración de magnesio y la DM tipo 2 (39,48,49) especialmente frecuente en los sujetos con descontrol metabólico (39,41,50), lo que sugiere que los cambios en la concentración del magnesio en el paciente con diabetes son dependientes de la pérdida urinaria por incremento de la diuresis osmótica (39,42,51).

Sin embargo, recientemente Kao y cols (52) demostraron, en un estudio de cohortes, una relación inversa e independiente entre los niveles séricos de magnesio y el desarrollo subsecuente de casos incidentes de DM tipo 2 en anglosajones de edad media participantes en el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study). La fuerza de asociación observada prospectivamente en dicho estudio, fue menor que la documentada en estudios transversales, lo que puede ser un reflejo del efecto de la diabetes sobre la concentración sérica de magnesio, más que del efecto del magnesio sobre la diabetes. En el reporte de Kao y cols (52) la asociación entre niveles séricos bajos de magnesio y el riesgo de desarrollar diabetes, se mantuvo incluso después de ajustar la relación magnesio-diabetes por las variables confusoras más importantes como son la raza, edad, educación, sexo, historia familiar de diabetes, índice de masa corporal, índice de cintura cadera, actividad física, consumo de alcohol, uso de diuréticos, concentraciones séricas de calcio y potasio (52). En el mencionado estudio, se encontró que valores de magnesio sérico iguales o menores de 1.7 mg/dl confieren riesgo para el desarrollo de DM. Este hallazgo indica que la diuresis osmótica *per se* no es la única causa de hipomagnesemia en los pacientes con diabetes, observación a la que se suman los resultados de estudios clínicos en los que la hipomagnesemia no se corrige totalmente en los pacientes diabéticos mantenidos en control metabólico (39,3). El aspecto más importante derivado del estudio de Kao y cols (52) es que muestra evidencias de que los bajos niveles séricos de magnesio confieren un riesgo independiente para el desarrollo DM tipo 2 en sujetos de edad mediana.

Además, como lo señalamos en líneas anteriores, en los sujetos aparentemente sanos la deficiencia de magnesio se asocia a un mayor riesgo de enfermedad isquémica coronaria (54, 55), aterosclerosis (56) e hipertensión (55), lo que agrega evidencias al hallazgo de que la hipomagnesemia es un factor que puede alterar la composición sérica de los lípidos (55).

Estudios desarrollados en nuestra población tanto en sujetos sanos como en personas con DM tipo 2, en los que hemos medido las concentraciones séricas de magnesio (58-60), nos ha permitido establecer que los niveles de magnesio en sangre de 1.8 mg/dl constituyen el punto de corte que separa los valores normales de los niveles bajos de magnesio. De esta forma, con base en los valores obtenidos en nuestra población, consideramos como hipomagnesemia a los valores séricos de magnesio iguales o inferiores de 1.8 mg/dl.

Teniendo en cuenta que la hipomagnesemia contribuye al desarrollo de dislipidemia (39,53) la cual a su vez es una de las alteraciones del síndrome de

resistencia a la insulina, será importante establecer si la hipomagnesemia es uno de los factores de riesgo que se asocia al desarrollo de resistencia a la insulina. De ser así, las posibilidades de una intervención temprana para retardar o evitar su aparición se incrementarían significativamente.

De esta manera, se plantean las siguientes hipótesis de trabajo:

La disminución de los niveles séricos de magnesio incrementa el riesgo de resistencia a la insulina.

La suplementación oral de magnesio disminuye el índice de resistencia a la insulina.

CAPITULO 2

OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

- 2.1.1** Evaluar el efecto de la disminución de los niveles séricos de magnesio en el índice de resistencia a la insulina.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1** Determinar los valores séricos de magnesio.
- 2.2.2** Determinar el índice de resistencia a insulina.
- 2.2.3** Determinar la fuerza de asociación entre los niveles séricos de magnesio y el índice de resistencia a la insulina.
- 2.2.4** Determinar el efecto de la suplementación oral de magnesio sobre el índice de resistencia a la insulina

CAPITULO 3

MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se dividió en dos fases.

3.1.1 En la primera, se desarrolló un estudio de Casos y Controles para establecer la fuerza de asociación entre los niveles séricos bajos de magnesio y el índice de resistencia a la insulina.

3.1.2 En la segunda fase, se condujo un ensayo clínico, aleatorio, doble ciego, controlado para determinar el efecto que ejerce la modificación de los niveles séricos de magnesio sobre el índice de resistencia a la insulina.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

3.1.1 PRIMERA FASE

Casos y Controles

Grupos de estudio.

Casos.- Individuos en los que se identificó resistencia a la Insulina.

Controles.- Individuos sanos sin resistencia a la insulina.

La edad, las cifras de presión arterial, y la obesidad estimada a través de los Índices de masa corporal y cintura cadera se consideraron criterios de pareamiento.

Se incluyó un sujeto en el grupo Control por cada persona en el Grupo de Casos.

3.1.1.1 UNIVERSO DE ESTUDIO

Individuos aparentemente sanos, hombres y mujeres no embarazadas mayores de 15 y menores de 60 años.

3.1.1.2 TÉCNICA MUESTRAL

Habitantes de la ciudad de Durango, Dgo, los cuales fueron seleccionados a través de un proceso aleatorio de dos fases según se muestra en la Figura 1.

Al respecto, en la primera fase, se designaron de manera aleatoria Áreas Geográficas Estadísticas Básicas (AGEB) de la ciudad de Durango, con condiciones socioeconómicas similares. En la segunda fase, dentro de cada AGEB, incluido se seleccionaron, igualmente de manera aleatoria, manzanas y dentro de ellas domicilios que fueron visitados por los trabajadores de campo para invitar a sus habitantes mayores de 15 años, aparentemente sanos, a participar en el estudio. Las personas que aceptaron participar fueron citadas a

la Unidad de Investigación Médica en epidemiología Clínica del Instituto Mexicano del Seguro Social en donde se realizó historia clínica dirigida, se aplicaron cuestionarios y se tomaron muestras sanguíneas para determinar si los participantes cubrían los requisitos de ingreso al estudio.

3.1.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Individuos que aceptaron participar en el estudio.

3.1.1.4 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Sujetos que con motivo del estudio se diagnosticó DM tipo 2
2. Personas que con motivo del estudio se diagnosticó hipertensión arterial
3. Sujetos con niveles séricos de glucosa en ayuno mayor de 110 mg/dl
4. Sujetos en tratamiento médico de cualquier índole.
5. Sujetos con consumo de alcohol igual o mayor de 30 g a la semana
6. Tabaquismo
7. Actividad física igual o mayor a 30 puntos de acuerdo a los criterios propuestos en el Honolulu Heart Program (61)

3.1.1.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Individuos que no contestaran en su totalidad los cuestionarios aplicados
2. Que no completaran la totalidad de los exámenes de laboratorio indicados

3.1.1.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Con base en la formula propuesta por Mejia-Aranguré y cols (62) y considerando una prevalencia de hipomagnesemia del 57% en personas con resistencia a la insulina y de 36% en los controles (resultado de estudio piloto en 193 personas de las cuales 116 presentaron resistencia a la insulina), y asumiendo un valor de $\alpha = 0.05$, de $\beta = 0.20$ y un valor estimado de $\delta = 0.21$, el tamaño estimado de la muestra fue de 85 personas en cada grupo.

$$n = (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \bar{p}(1-\bar{p})(r+1)/\delta^2 r$$

en la que

$$\bar{p} = (p^2 + rp^1) / (1 + r)$$

$$n = 85$$

P^2 = Proporción de casos expuestos

P^1 = Proporción de casos no expuestos

δ = Valor no nulo de las diferencias en la exposición

r = Razón entre casos y controles

Razón de Momios = 1.45

Considerando la proporción planteada de 1:1, finalmente se integraron 100 personas en cada grupo.

3.1.2 SEGUNDA FASE

Ensayo clínico, aleatorio, doble ciego, controlado

Grupos de estudio.

Grupo A. Grupo de intervención, personas con resistencia a la insulina e hipomagnesemia, quienes recibieron suplementación oral con cloruro de magnesio ($MgCl_2$) a la dosis de 2.5 gramos al día durante 12 semanas.

Grupo B. Grupo Control, personas con resistencia a la insulina e hipomagnesemia, quienes recibieron placebo oral inerte.

Se incluyó un sujeto en el Grupo de intervención por cada uno en el Grupo control.

3.1.2.1 En esta fase del estudio, se invitó a participar a los individuos en quienes, en la fase de Casos y Controles, se identificó la presencia de resistencia a la insulina e hipomagnesemia. Los participantes en esta segunda

fase fueron asignados en forma aleatoria a uno de los dos grupos, según se muestra en la Figura 2.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

3.1.2.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Individuos que aceptaron participar en el estudio.

3.1.2.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Sujetos con diagnóstico de DM tipo 2
2. Personas con diagnóstico de hipertensión arterial

3. Personas con trastornos de la función renal
4. Sujetos en tratamiento médico de cualquier índole.
5. Sujetos con consumo de alcohol igual o mayor de 30 g a la semana
6. Tabaquismo
7. Actividad física igual o mayor a 30 puntos de acuerdo a los criterios propuestos en el Honolulu Heart Program (61)

3.1.2.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Individuos que no contestaran en su totalidad los cuestionarios aplicados
2. Que no completaran la totalidad de los exámenes de laboratorio indicados

3.1.2.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Con base en la fórmula propuesta por Mejía-Aranguré y cols (62) y considerando una prevalencia de no recuperación de 80% en el grupo control que recibe placebo, y de 40% en el grupo de Intervención que recibe 2.5 g de $MgCl_2$, y asumiendo un valor de $\alpha = 0.05$, de $\beta = 0.20$ y un valor estimado de $\delta = 0.40$, el tamaño estimado de la muestra fue de 25 personas en cada grupo.

$$n = (Z_{a/2} + Z_b)^2 \bar{p}(1-\bar{p})(r+1)/\delta^2 r$$

$$\text{en la que } \bar{p} = (p^2 + rp^1) / (1 + r)$$

$$n = 26$$

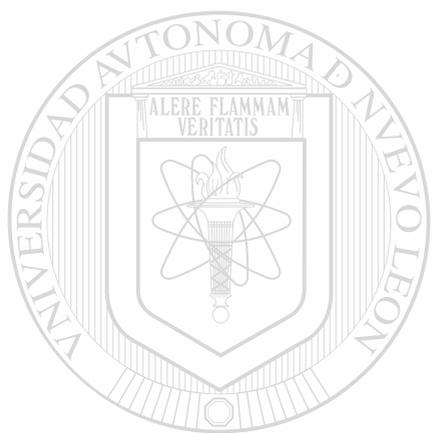
P^2 = Proporción de no recuperación en el grupo placebo

P^1 = Proporción de no recuperación en el grupo tratamiento

δ = Valor no nulo de las diferencias en proporciones

r = Razón entre los sujetos en los grupos control y placebo

Considerando la proporción planteada de 1:1, finalmente se integraron 30 personas en cada grupo, Figura 2.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

3.2 VARIABLES EN ESTUDIO Y DEFINICIONES OPERACIONALES

Para efecto de la **primera fase del estudio**, se consideraron como:

3.2.1 VARIABLE DEPENDIENTE

Resistencia a la insulina

Variable nominal dicotómica

Para efectos del presente estudio, el diagnóstico de resistencia a la insulina se estableció en las personas con valores del índice HOMA-IR (Homeostasis Model Analysis for Insulin Resistance) dentro del cuarto cuartil de la distribución.

De acuerdo a la propuesta de Matthews (63) el HOMA-IR se determinó con base en la fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{Glucosa de ayuno mmol/l} \times \text{Insulina de ayuno } \mu\text{U/ml} / 22.5$$

En nuestra población los valores del índice de HOMA-IR iguales o mayores de 3.0, valores que corresponden al cuarto cuartil de la distribución se

consideraron como indicadores de resistencia a la insulina.

3.2.2 Componentes de la Variable dependiente

Glucemia de ayuno

Variable cuantitativa continua

Se determinaron los niveles séricos de glucosa en sangre venosa en condiciones de 8-10 h de ayuno. La glucosa se estimó por el método de glucosa oxidasa (Sigma Diagnostics, procedure 315, USA) y las muestras procesadas en un autoanalizador de química clínica.

Los coeficientes de variación (CVs) intra- e Inter.-ensayo fueron de 1.5 y 2.8%.

Insulina de ayuno

Variable cuantitativa continua

Los valores séricos de insulina se midieron en sangre venosa en condiciones de 8-10 horas de ayuno, utilizando el método de quimioluminiscencia (Abbot AxSYM System, USA). Los CVs intra- e Inter.-ensayo fueron de 2.1 y 3.5%.

3.2.3 VARIABLE INDEPENDIENTE

Hipomagnesemia

Variable nominal dicotómica

Los valores séricos de magnesio se determinaron por colorimetría (Sigma Diagnostics, procedure 595, USA) y se procesaron en un espectrómetro.

Los CVs intra e Inter-ensayo fueron de 2.1 y 3.5%.

Se consideraron como niveles séricos bajos a los valores de magnesio sérico iguales o menores de 1.8 mg/dl, mismos que corresponden a los valores dentro del primer cuartil de la distribución en nuestra población.

En la **segunda fase del estudio**, las variables dependiente e independiente se definieron como:

3.2.4 VARIABLE DEPENDIENTE

Disminución de la resistencia a la insulina

Variable nominal dicotómica

Los criterios para definir el índice de resistencia a la insulina fueron similares a los adoptados en la primera fase del estudio (Variable dependiente).

En esta fase del estudio, se consideró como disminución de la resistencia a la insulina, a aquellos casos en los que el índice HOMA-IR disminuyó de valores iguales o mayores de 3.0 en condiciones basales, a valores menores de 3.0.

3.2.5 VARIABLE INDEPENDIENTE

Administración de Cloruro de Magnesio

Variable nominal dicotómica

Para efectos de este estudio, la suplementación oral de magnesio se realizó en el grupo de intervención administrando Cloruro de Magnesio ($MgCl_2$) 2.5 gramos al día, mientras que el grupo Control recibió placebo oral inerte.

En ambas fases del estudio se consideraron las siguientes:

3.2.6 VARIABLES CONFUSORAS

Edad.

Variable cuantitativa continua

La edad se estableció conforme a los años cumplidos que refirió la persona al momento de su integración al estudio.

Obesidad.

Variable cuantitativa continua

Se estimó el grado de obesidad a través del cálculo del Índice de masa corporal que expresa la relación del peso corporal/estatura en metros al cuadrado.

La estatura y el peso se determinaron con el sujeto sin calzado, utilizando una báscula clínica con estadímetro. Las mediciones se realizaron en condiciones de ayuno de 8-10 horas. En los casos necesarios, los valores de la estatura se redondearon al centímetro inferior.

Obesidad central

Variable cuantitativa continua

Se estimó el grado de obesidad central a través del cálculo del Índice cintura cadera (ICC) que expresa la relación cintura/cadera. La medición del perímetro de la cintura se realizó a nivel de la cicatriz umbilical y el de la cadera a nivel de las espinas ilíacas anterosuperiores. Se utilizó una cinta métrica con escala en centímetros, en caso necesario las cifras se redondearon al centímetro inferior.

Las mediciones se realizaron en condiciones de ayuno de 8-10 horas.

Antecedente familiar de Diabetes Mellitus

Variable nominal dicotómica

Se determinó el antecedente familiar de diabetes mellitus, en los familiares de primer grado, mismo que se corroboró por los siguientes procedimientos: A) revisión de expedientes clínicos, B) revisión de tratamiento farmacológico prescrito, C) revisión de certificados de defunción, y en caso necesario D) realización de curva de tolerancia a la glucosa en los familiares.

Los criterios diagnósticos para diabetes fueron los establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (64).

Antecedente familiar de Hipertensión arterial esencial

Variable nominal dicotómica

Se determinó el antecedente de hipertensión arterial esencial en los familiares de primer grado con los mismos criterios de escrutinio que se adoptaron para determinar la presencia del antecedente familiar de diabetes. En caso necesario se tomó la presión arterial al menos en dos ocasiones subsecuentes, a los familiares del sujeto en estudio, de conformidad a los criterios establecidos en la VI Reunión de Consenso del Joint National Committee (65).

Actividad física.

Variable nominal dicotómica.

Para efectos del presente estudio, se consideró como actividad física a la realización de ejercicio físico programado. Para su evaluación se consideraron

los criterios establecidos en el Heart Honolulu Program (61), mismos que consideran la periodicidad, duración e intensidad del ejercicio realizado, asignándole una puntuación. De acuerdo con estos criterios, una puntuación de 30 o más se considera como realización de ejercicio moderado. Teniendo en cuenta que el ejercicio es uno de los factores que modifican la resistencia a insulina, los sujetos cuya puntuación fue de 30 puntos o más no fueron incluidos.

Presión arterial.

Variable cuantitativa continua

Para efectos del presente estudio, el método uniforme para medir la PA fue el auscultatorio indirecto utilizando un esfigmomanómetro de mercurio con redondeo de las cifras de PA en 2 mmHg. La presión arterial se midió de conformidad a los criterios propuestos en la VI Reunión de Consenso del Joint National Committee (65)

Se consideraron como valores normales de presión arterial a las cifras sistólicas/diastólicas menores de 140/90 mmHg (65).

Tabaquismo.

Variable nominal dicotómica

Se consideró como tabaquismo a la historia positiva de consumo de uno o más cigarros en los últimos seis meses. Aquellos casos en los que el hábito del tabaco hubiera sido suspendido, se consideró igualmente como tabaquismo, si la persona mantuvo su hábito de consumo por más de un año.

Consumo de alcohol.

Variable cuantitativa continua

Se consideró como consumo de alcohol a la historia de ingesta de bebidas alcohólicas, que se expresó por el índice gramos de alcohol/día consumidos, para lo que se tomó en cuenta la periodicidad de la ingesta, la cantidad aproximada y tipo de bebida más frecuentemente consumida.

Se consideró como consumo positivo de alcohol a la ingesta de más de 30 g/alcohol al día.

Perfil de lípidos

Variable cuantitativa continua

El perfil de lípidos se estimó a través de la determinación en sangre venosa de las concentraciones séricas de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos, para lo cual se utilizaron métodos enzimáticos (Sigma Diagnostics, procedures 352, 352-4, y 343, USA) y las muestras se procesaron en un autoanalizador de química clínica.

Los CVs intra- e inter-ensayo para el colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos fueron de 2.5 y 3.1%, de 3.1 y 4.2%, de 3.4 y 4.1%, y de 2.7 y 3.8%, respectivamente.

Ácido úrico

Variable Cuantitativa continua

Se determinaron los niveles séricos de ácido úrico por medios enzimáticos (Sigma Diagnostics, procedure 685, USA), las muestras se procesaron en el autoanalizador de química clínica.

Los CVs intra- e Inter-ensayo fueron de 2.4 y 3.1%.

3.2.7 Control de variables confusoras

En la primera fase del estudio (Casos y Controles), las variables confusoras se controlaron en el diseño metodológico por restricción y pareamiento y en el análisis estadístico por estratificación y regresión múltiple.

En la segunda fase del estudio (Ensayo Clínico Aleatorio Controlado) las variables confusoras se controlaron en el diseño metodológico por aleatorización y en el análisis estadístico por regresión múltiple.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

3.3 PROCEDIMIENTOS

3.3.1 PRIMERA FASE

Estudio de casos y Controles

El proceso de integración de los grupos en estudio se realizó en población abierta a través de un proceso de selección aleatoria de dos fases descrito en el capítulo de *Universo de Trabajo* y Figura 1. En resumen, en la primera fase se eligieron varios AGEB en que se divide la ciudad de Durango, Dgo., de tal manera que se incorporaron al estudio de manera representativa los diferentes estratos socioeconómicos de la población. En la segunda fase, se eligieron igualmente de manera aleatoria diferentes manzanas que integran los AGEB incluidos y domicilios de las manzanas seleccionadas, mismos que se visitaron para invitar a sus habitantes, hombres y mujeres no embarazadas, aparentemente sanos y mayores de 15 años a participar en el estudio.

Los sujetos en estudio fueron citados a la Unidad de Investigación Médica en

Epidemiología Clínica del Hospital General Regional de Instituto Mexicano del Seguro Social en Durango donde se aplicaron los cuestionarios para determinar

si se reunían los criterios de ingreso. A las personas que habiendo reunido los criterios de inclusión-exclusión y aceptaron participar en el estudio se les realizaron mediciones antropométricas, se colectó información relacionada a las variables sociodemográficas y se les tomó muestra sanguínea venosa en condiciones de 8-10 horas de ayuno.

Aquellos casos en los que se estableció diagnóstico de diabetes, hipertensión arterial, o que padecieran enfermedad de cualquier índole, no fueron incluidos

al estudio; al efecto se les informó sobre el diagnóstico y fueron derivados para su atención médica.

En todos los casos la toma de muestra sanguínea se realizó con el sujeto en reposo, en clinostatismo y condiciones de 8-10 hrs de ayuno, mismas que fueron procesadas en un autoanalizador de química clínica (Express 550 CIBA Corning, Overling Ohio).

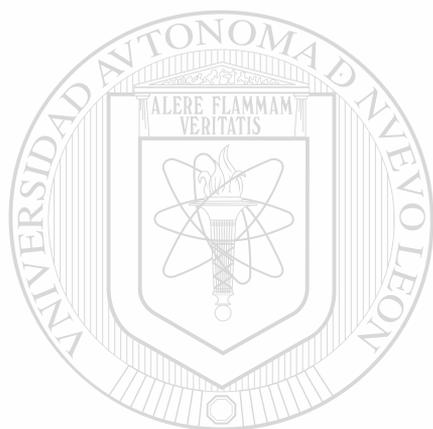
Los casos en los que durante la visita inicial no se pudo establecer con precisión el antecedente de DM tipo 2 o de hipertensión arterial en los familiares de primer grado, se recabó información para confirmar dichos antecedentes familiares. Para ello, se solicitó información sobre la institución médica en que los familiares en primer grado reciben habitualmente su atención a efecto de revisar los expedientes clínicos y establecer la presencia de diagnóstico previo de diabetes o hipertensión. En caso de fallecimiento de uno o varios de los familiares en primer grado, se solicitó el certificado de defunción para verificar si

en alguna de las categorías de defunción se anotó diabetes o hipertensión. En caso de duda, se solicitó la presencia de los familiares en primer grado para realizar curva de tolerancia a la glucosa y medición de las cifras de presión arterial para establecer un diagnóstico preciso. En caso de duda, los sujetos no fueron incluidos en el estudio.

Cuando habíamos detectado a 100 participantes que reunían los criterios de ingreso al grupo de Casos, teníamos identificados aproximadamente a 300 potenciales Controles; de ellos, 130 reunían los criterios de pareamiento establecidos. De esta forma fueron seleccionados 100 Casos y 100 Controles. Después de su asignación al grupo correspondiente, se realizaron las

determinaciones séricas de magnesio, de esta forma se evitaron posibles sesgos de selección.

No se registraron pérdidas durante el desarrollo del estudio.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

3.3 PROCEDIMIENTOS

3.3.2 SEGUNDA FASE

Ensayo clínico, aleatorio, doble ciego, controlado

Las personas en quienes se estableció diagnóstico de resistencia a la insulina y tenían niveles séricos magnesio iguales o menores de 1.8 mg/dl, fueron invitadas a participar en la segunda fase del estudio.

Al efecto, se les informó sobre los objetivos y características de la intervención, y quienes estuvieron de acuerdo en participar fueron aleatoriamente asignados al grupo de intervención que recibió $MgCl_2$ 2.5 g al día, o al grupo placebo que recibió una sustancia oral inerte.

Después del proceso aleatorio, se inició la suplementación oral de $MgCl_2$ o placebo, según correspondiera al grupo. El tratamiento se mantuvo durante 12 semanas, período durante el cual fueron citados mensualmente para medir los niveles séricos de glucosa, insulina y magnesio.

En todos los casos la toma de muestra sanguínea se realizó con el sujeto en reposo, en clinostatismo y condiciones de 8-10 hrs de ayuno, mismas que fueron procesadas en un autoanalizador de química clínica (Express 550 CIBA Corning, Overling Ohio). El índice de HOMA-IR para estimar la resistencia a la insulina se calculó en base a la fórmula propuesta por Matthews (63)

No se registraron pérdidas durante el seguimiento. Al final del período de 12 semanas se analizó la información recabada en los sesenta participantes, Figura 2.

3.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación Científica y Ética del Instituto Mexicano del Seguro Social (Registro 2000-161-0027).

El protocolo de estudio se condujo de conformidad con la normatividad establecida en las Buenas Prácticas Clínicas

Se recabó, además, en todos los casos, firma de consentimiento informado y voluntario (Anexo 1)

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables colectadas en forma numérica se expresaron en medidas de tendencia central y dispersión.

Las diferencias entre los grupos se estimaron con la prueba *t* de Student para muestras independientes (U de Mann-Whitney para los resultados con distribución no paramétrica), o Chi-cuadrada para las variables nominales.

La fuerza de asociación entre la presencia de resistencia a la insulina y la hipomagnesemia se estableció, en un primer paso, con análisis bivariado, posteriormente, las variables que mostraron tener significancia fueron incluidas en un modelo de regresión logística múltiple no condicional secuencial hacia adelante, en el cual la variable dependiente fue la presencia de resistencia a la insulina y la independiente los niveles séricos de magnesio. En todos los casos se consideró un intervalo de confianza de Cornfield del 95%. Se consideró un valor de $p < 0.05$ para definir la presencia de diferencias estadísticamente significativas.

CAPITULO 4

RESULTADOS

4.1 Primera Fase, Casos y Controles

Se integraron al estudio 100 Casos y 100 Controles. De ellos, 42 hombres y 58 mujeres en el grupo de Casos mientras que en el grupo de Controles 38 hombres y 62 mujeres, $p = 0.66$.

La **Tabla 1** muestra las características antropométricas de los grupos en estudio. Como se esperaba, no hubo diferencias significativas en edad, cifras de presión arterial, índice de masa corporal y de cintura cadera, que fueron criterios de pareamiento. Solo el antecedente familiar de hipertensión arterial mostró diferencias, estadísticamente significativas, entre los integrantes de ambos grupos.

En la **Tabla 2** se consignan los resultados de laboratorio obtenidos en ambos grupos. Los sujetos insulino-resistentes mostraron un valor promedio de HOMA-IR de 4.1 ± 1.3 en comparación al valor de 1.9 ± 0.7 de los sujetos sin resistencia a la insulina, $p < 0.0001$. Los valores de glucosa e insulina fueron, como era de esperarse, más elevados en el grupo de Casos. Por otro lado, el perfil de lípidos mostró diferencias solo en lo que respecta a los niveles séricos de triglicéridos, que fueron más elevados en el grupo de Casos.

Finalmente, los niveles séricos de magnesio fueron significativamente inferiores en el grupo con resistencia a la insulina, **Tabla 2**. Al respecto 60 sujetos con resistencia a la insulina y 20 del grupo control, $p < 0.00001$, mostraron hipomagnesemia.

Analizados como subgrupo, en la **Tabla 3** se muestran los resultados de laboratorio de los sujetos con y sin resistencia a la insulina que mostraron hipomagnesemia (niveles séricos de magnesio iguales o menores de 1.8 mg/dl).

En los sujetos con resistencia a la insulina los niveles séricos de magnesio fueron significativamente más bajos que en los sujetos del grupo de Control. De manera similar, los niveles séricos de glucosa, insulina y triglicéridos en los sujetos con hipomagnesemia en el grupo de Casos fueron más elevados que en los sujetos con hipomagnesemia del grupo Control. Por otro lado, los pacientes con resistencia a la insulina e hipomagnesemia mostraron un índice promedio de HOMA-IR más elevado que el índice promedio HOMA-IR en el grupo total de

Casos (5.2 ± 3.2 versus 4.1 ± 1.3 , $p = 0.001$) y que el de los sujetos del grupo control con hipomagnesemia (5.2 ± 3.2 versus 1.8 ± 0.7 , $p < 0.00001$).

A este respecto, en el grupo de Casos se demostró una correlación inversa y significativa entre los niveles séricos de magnesio y el índice de HOMA-IR ($r = 0.64$, $p < 0.00001$), **Figura 3**.

La **Figura 4** muestra los niveles séricos de glucosa e insulina en condiciones de ayuno y posteriores a la carga oral de 75 gramos de glucosa (2-h PG). Llama la atención que los niveles de glucosa, tanto en ayuno como 2-h PG, entre ambos grupos son similares, sin diferencias estadísticas significativas, mientras que los

niveles de insulina en ayuno y 2-h PG fueron significativamente más elevados en el grupo de Casos.

En el análisis bivariado, la fuerza de asociación estimada por el cálculo de la razón de momios (OR) fue de 6.0 (IC_{95%} 2.3-9.4, $p < 0.00001$), según se muestra en la **Figura 5**.

Para efectos del análisis de regresión logística múltiple, se compararon los niveles séricos de glucosa e insulina de ayuno, y el Índice de HOMA-IR contra los niveles séricos de magnesio en el cuarto (≥ 2.2 mg/dl) y primer cuartil (≤ 1.8 mg/dl) de la distribución, de los 200 sujetos que constituyeron la población blanco. Los criterios de ajuste fueron la edad y el género. La fuerza de asociación entre hipomagnesemia y resistencia a la insulina se mantuvo elevada y estadísticamente significativa, **Tabla 4**.

4.2 Segunda Fase, Ensayo Clínico

Durante la **segunda fase** de este estudio, que tuvo una duración de 12 semanas, no se registraron pérdidas en ninguno de los grupos, por lo que el análisis final se realizó en los 30 sujetos del Grupo A y los 30 asignados al grupo B, que representa el 100% de los participantes, **Figura 2**.

No se registraron eventos adversos ni manifestaciones secundarias de importancia. Veinte sujetos del grupo A, que recibieron $MgCl_2$ se quejaron durante el primer mes de tratamiento de dolores óseos inespecíficos y leves, mismos que desaparecieron durante el segundo mes de la suplementación con magnesio, y que no requirieron tratamiento médico.

La **Tabla 5**, muestra las características antropométricas de los participantes en esta fase del estudio, no se registraron diferencias significativas entre los grupos, respecto a las variables medidas.

La **Tabla 6** muestra las características de laboratorio en condiciones básicas en ambos grupos. De igual manera que en lo referente a las variables antropométricas, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Al final de las 12 semanas de seguimiento los niveles séricos de magnesio en los sujetos que recibieron $MgCl_2$ se elevaron de 1.48 ± 0.2 a 1.96 ± 0.2 mg/dl y los valores del índice de HOMA-IR disminuyeron de 4.6 ± 2.8 a 2.6 ± 1.1 , mientras que en el grupo que recibió placebo no hubo cambios significativos variando los niveles séricos de magnesio de 1.50 ± 0.2 a 1.49 ± 0.2 mg/dl y el valor del índice de HOMA-IR de 5.2 ± 1.9 a 5.3 ± 2.9 .

La **Figura 6** muestra las variaciones porcentuales de los valores de laboratorio antes y después de las 12 semanas de tratamiento. En los sujetos que recibieron $MgCl_2$ se redujeron significativamente los niveles séricos de insulina, colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos, mientras que los niveles de magnesio y HDL-colesterol se elevaron significativamente, lo mismo que el índice de HOMA-IR. Por otro lado, en los sujetos del grupo control se elevaron los niveles séricos de triglicéridos, mientras que el resto de las variables no mostraron variaciones significativas.

La **Tabla 7** muestra los resultados de laboratorio al final de las 12 semanas de tratamiento. En todas las variables medidas se registraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

La mejoría en los niveles séricos de magnesio de los sujetos con suplementación oral con $MgCl_2$, fue notoria a partir del segundo mes, mientras que en los que recibieron placebo no hubo cambios durante el periodo de estudio, **Figura 7**. En forma similar, la mejoría en los niveles séricos de glucosa en el grupo con $MgCl_2$ se apreció a partir del segundo mes, mientras que en el grupo control, los valores de glucosa se mantuvieron sin variaciones significativas, **Figura 8**.

Finalmente, la **Figura 9** muestra los valores del índice de HOMA-IR antes y después de las 12 semanas de tratamiento, observándose una disminución significativa en el grupo de intervención y prácticamente ninguna variación en el grupo control.

El análisis múltiple de regresión logística ajustado por edad y sexo, en los sujetos que recibieron suplementación oral con $MgCl_2$, mostró un Riesgo Relativo de 0.78 (IC_{95%} 0.4-9.2).

CAPITULO 5

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran una asociación significativa e independiente entre los niveles séricos bajos de magnesio y la presencia de resistencia a la insulina, en sujetos no diabéticos ni hipertensos. De la misma manera, se muestra que esta asociación es reversible al corregir el déficit de magnesio.

Aún cuando se ha reconocido desde hace tiempo la relación entre los niveles bajos de magnesio y la resistencia a insulina, sobre todo en pacientes con problemas cardiovasculares y en personas con diabetes (66-83), las evidencias clínicas basadas en diseños sólidos como son los ensayos clínicos aleatorios, controlados, doble ciegos en pacientes con diabetes son escasas (53,84-88) y no consistentes (72). Por otro lado, en personas con resistencia a la insulina no hay reportes previos, por lo que se plantea, también desde hace tiempo, la duda acerca de la dirección de la relación causal hipomagnesemia-resistencia-a-la-insulina (89-93). Con relación a este planteamiento, los resultados de este estudio demuestran primero, en un análisis transversal, la presencia de una

asociación independiente entre hipomagnesemia y resistencia a la insulina; y posteriormente, de manera prospectiva, y por primera vez¹, en un ensayo clínico aleatorio, que la suplementación oral con MgCl₂ corrige la deficiencia sérica de magnesio y disminuye el índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), en sujetos no diabéticos, no hipertensos con resistencia a la insulina, hallazgo que aporta evidencias acerca de la dirección causa efecto de la asociación magnesio-insulina, en el sentido de que la hipomagnesemia es causa de resistencia a la insulina.

La interrelación entre magnesio y el metabolismo de los carbohidratos ha sido motivo de especial interés en los últimos años ya que se ha demostrado que los niveles de magnesio desempeñan un papel importante tanto en la secreción pancreática de insulina (42,51) como en la sensibilidad a la insulina y la utilización periférica de glucosa (94,95). Al respecto, los mecanismos que conducen al desarrollo de la resistencia a la insulina no se han dilucidado por

completo (96,97); al respecto, recientemente se ha dirigido la atención al papel que pudieran tener las alteraciones en la concentración de algunos iones como

el cloruro, el potasio, el calcio y el magnesio en la génesis de la resistencia a la insulina y de las enfermedades relacionadas con ella como son la diabetes y la hipertensión arterial (98-100), desarrollándose la "hipótesis iónica" (76,80,89,97,101) en la que se establece que la alteración en la homeostasis de los iones, como el magnesio, pudiera ser el eslabón entre las enfermedades

¹ Basados en la búsqueda exhaustiva realizada en las bases de datos de Med-Line disponibles en <http://journals.bunn.com/medline>, en <http://intl.highwire.org/lists/freeart.dtl> <http://www.imbiomed.com.mx> y http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext_noprov.html

vasculares, la obesidad y la alteración en el metabolismo de la glucosa, entidades que tienen en común la disminución en los niveles de magnesio (89). Se ha postulado que la disminución de los niveles de magnesio (38,96,102) se vincula con la resistencia a la insulina observada en el músculo esquelético, en estudios desarrollados en ratas, efecto que, al menos en parte, parece deberse a defectos en la actividad del sistema tirosin-kinasa de los receptores de insulina en donde altera los procesos de fosforilación; sin embargo, se ha señalado que el incremento de la concentración de calcio citosólico inducido por la hipomagnesemia también puede contribuir a las alteraciones en la sensibilidad a la insulina (97). Últimamente se han mencionado además otros mecanismos probables de acción a través de los que la disminución del magnesio puede modificar la acción periférica de insulina y el consumo de glucosa; uno de ellos sugiere que el efecto ocurre en un sitio distal a la entrada celular de la glucosa (103), mientras que otro plantea que el efecto de la deficiencia de magnesio está ligado a la alteración en la acción antioxidante de glutatión (104). Es posible, que más que a un solo efecto, la suma de estas alteraciones explique de mejor manera el mecanismo fisiopatológico a través del cual la disminución del magnesio altera la secreción y sensibilidad de la insulina con la consecuente alteración en el metabolismo de la glucosa que se observa en los sujetos con hipomagnesemia. El objetivo de este trabajo no plantea la exploración de los mecanismos fisiopatológicos sobre la secreción y acción de la insulina vinculados con la disminución de los niveles de magnesio, por lo que será necesario el desarrollo de otros estudios, con el diseño y recursos apropiados, para determinar la posible acción sinérgica de los

mecanismos propuestos sobre el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

La población que estudiamos, en la primera fase del estudio, estuvo integrada por sujetos con y sin resistencia a la insulina, no diabéticos ni hipertensos, que fueron pareados en base a la edad, cifras de presión arterial y obesidad. De igual forma, no se incluyeron a los sujetos que realizaban ejercicio de moderado a severo, a los que tenían historia de tabaquismo o de consumo de alcohol, factores estos que ejercen influencia tanto sobre los niveles séricos de magnesio como sobre la resistencia a la insulina (105,106). De esta manera, las principales variables confusoras se controlaron desde el diseño metodológico.

El grupo que se estudió, integrado de esta forma por sujetos aparentemente sanos, no tenía causas conocidas o probables de depleción de magnesio, entendida esta como la disminución de los niveles de magnesio secundaria a entidades tales como diarrea crónica, hiperadrenoglucocorticismo, consumo de

alcohol, pérdida urinaria, o en términos generales por desregulación de los factores homeostáticos que controlan el estatus orgánico de magnesio[®]

(41,65,79,82,105), de esta forma, la hipomagnesemia detectada en 80 de los participantes (60 en el grupo con resistencia a la insulina y 20 en el grupo sin resistencia) puede deberse a deficiencia en la ingesta de alimentos que contienen magnesio, que constituye una causa común de déficit de este ión en personas aparentemente sanas (105,107). Lo anterior es frecuente sobre todo en los países occidentalizados en cuyos hábitos de alimentación la deficiencia de magnesio es común (108-110) llegando a alcanzar prevalencias del 15 al

20% en sujetos aparentemente sanos (109), deficiencias que se relacionan al tipo de dieta rico en carbohidratos y bajo en vegetales frescos (69,110).

En el grupo sin resistencia se detectaron 20 sujetos con hipomagnesemia, destacando el hecho de que éstos tenían dislipidemia (elevación de LDL-colesterol y disminución de HDL-colesterol) relación que puede interpretarse como secundaria a cambios en el metabolismo de lípidos secundarios a la disminución de los niveles de magnesio, asociación que hemos reportado previamente (60). Por otro lado, aún cuando los niveles de insulina, glucosa y el valor de HOMA-IR, en este subgrupo, estaban dentro de los parámetros de normalidad, sería importante determinar posteriormente su estatus metabólico.

Es decir, ¿se mantendrá este subgrupo desarrollará resistencia a la insulina como consecuencia de sus niveles bajos de magnesio?

Una de las principales limitaciones de los estudios transversales, como el de casos y controles, radica precisamente en la imposibilidad de establecer con

certeza el tiempo de evolución o duración de la causa que se estudia y por tanto la direccionalidad de la relación causa-efecto; en este caso, no es posible

establecer el tiempo de evolución de la hipomagnesemia en estos sujetos, y por lo tanto, el tiempo de exposición al factor de riesgo que se estudia. En la segunda fase de este estudio se resuelve esta limitación metodológica y se establece prospectivamente la relación hipomagnesemia-resistencia-a-insulina.

Por otro lado, ambos grupos tuvieron valores similares de glucosa, tanto en ayuno como 2-h PG, normoglicemia que fue mantenida en el grupo de casos, a expensas de hiperinsulinemia. Esta respuesta compensadora del páncreas que se ha descrito como una de las alteraciones tempranas en la historia natural de

la diabetes mellitus tipo 2 (111-113) constituye uno de los factores que definen la presencia de resistencia a la insulina. En este sentido, y teniendo en cuenta que la ecuación para estimar el índice de HOMA-IR se basa en los valores séricos de insulina y glucosa en ayuno (63), es de esperar que en la medida que se incremente la insulina de ayuno para mantener la euglicemia, el índice de HOMA-IR se incrementará proporcionalmente, peculiaridad que determina la confiabilidad del índice HOMA-IR en la estimación de resistencia a insulina (114,115).

Finalmente, en la primera fase de este estudio, ajustado por edad y género, el análisis de regresión múltiple, en el que se compararon los cuartiles alto y bajo de la distribución sérica de magnesio en los 200 sujetos que constituyeron la muestra, mostró una fuerza de asociación significativa e independiente entre la hipomagnesemia y la resistencia a la insulina. De esta forma, se muestra que los niveles bajos de magnesio (1er cuartil de la distribución) se asocian al riesgo

de desarrollar resistencia a la insulina, mientras que los niveles normales de magnesio (4to cuartil de la distribución) ejercen un efecto protector. La asociación entre hipomagnesemia y resistencia a la insulina se describió por vez primera en los inicios de los 80's (116) y posteriormente se han acumulado gradualmente evidencias epidemiológicas que sustentan dicha asociación (48,82-85,90,95).

En la segunda fase de este estudio, para demostrar de manera sólida la relación causa-efecto entre hipomagnesemia-resistencia-a-la-insulina los 60 sujetos con hipomagnesemia y resistencia a la insulina fueron aleatorizados para recibir 2.5 gramos de $MgCl_2$ al día durante 12 semanas o placebo oral

inerte; al respecto, con un diseño metodológico similar Paolisso y cols (117) demostraron la relación entre hipomagnesemia-utilización-periférica-de-glucosa (117).

Al final de nuestro estudio se demostró que los sujetos que recibieron magnesio incrementaron significativamente tanto los niveles de magnesio sérico como la sensibilidad a la insulina, disminuyendo de manera igualmente significativa los valores del índice de HOMA-IR. Resultados similares han sido reportados en estudios desarrollados en personas con DM tipo 2 en quienes se documentó un incremento significativo en los niveles de magnesio sérico después de tres meses de tratamiento (53,84,86), aunque no se demostró un efecto significativo en la reducción de los niveles de glucosa (53,84,86-89). Aun cuando se ha sugerido que la suplementación con magnesio pudiera ejercer un efecto benéfico sobre la resistencia a la insulina en sujetos no diabéticos (85), no hay a la fecha informes basados en ensayos clínicos aleatorios controlados que lo

demuestren.² Los resultados de este estudio, constituyen entonces la primera evidencia acerca de la utilidad de la suplementación con magnesio oral para la corrección de la resistencia a la insulina. Sin embargo, teniendo en cuenta que la suplementación de magnesio en pacientes con diabetes muestra resultados inconsistentes (53,72,84-88) será necesario desarrollar más estudios para confirmar nuestro hallazgo.

Una de las variables que pudiera influir en las discrepancias observadas entre los estudios conducidos en pacientes con diabetes pudiera estar relacionado a

² Basados en la búsqueda exhaustiva realizada en las bases de datos de Med-Line disponibles en <http://journals.bma.com/medline>, en <http://intl.highwire.org/lists/freeart.dtl>

la duración y tipo de sal de magnesio utilizada en la suplementación. Al respecto se ha examinado la eficacia de las diferentes formas de suplementación oral de magnesio en un grupo de ancianos con deficiencia de magnesio (118), estudio en el que se concluyó que las diferentes sales disponibles para la suplementación oral de magnesio producen un incremento similar en los niveles séricos de glucosa. Por otro lado, se ha señalado que la retención de magnesio después de la suplementación oral es comparable a la observada en la administración enteral de magnesio (119), recomendándose la suplementación oral con la sal soluble de $MgCl_2$ (120) como la usada en este ensayo clínico.

En lo que se refiere a las entidades relacionadas con hiperinsulinemia, la mayoría de los ensayos clínicos para probar la eficacia de la suplementación oral de magnesio se han desarrollado en pacientes con hipertensión arterial (121-129) y al igual que en los estudios en pacientes con diabetes, los

resultados son inconsistentes, por un lado, hay reportes sobre el efecto reductor de la suplementación de magnesio sobre las cifras de presión arterial (121,124,127) pero por otro lado, hay reportes en el sentido de que la

suplementación no ejerce ningún efecto sobre la presión arterial o éste es mínimo (122,124-126,128,129). En nuestro estudio el efecto de la suplementación con $MgCl_2$ sobre la presión arterial fue mínimo, y no se documentaron diferencias significativas entre ambos grupos en lo relativo a las cifras de presión arterial sistólica y diastólica. Con relación a este hallazgo, es necesario tener en cuenta que ninguno de los sujetos incluidos en este estudio tenían hipertensión arterial; al respecto, se ha señalado que en las personas

con cifras normales de presión arterial, la suplementación de magnesio no tiene ninguna influencia sobre el tono vascular (125,126,130), lo que pudiera explicar satisfactoriamente la falta de efecto hipotensor de la suplementación con magnesio en nuestra población.

Por otro lado, se ha descrito que la suplementación oral de magnesio mejora la dislipidemia incrementando los niveles séricos de HDL-colesterol y disminuyendo los del colesterol total y triglicéridos (85,86,121-123). Un resultado semejante se documentó en los sujetos que recibieron $MgCl_2$ de magnesio en este estudio, mientras que en aquellos que recibieron placebo no hubo cambios significativos. Previamente hemos mostrado una asociación significativa e independiente entre los bajos niveles séricos de magnesio y la disminución de HDL-colesterol (60), adicionalmente lo que este estudio muestra es que dicha asociación es reversible al corregirse los niveles de magnesio.

De forma mas reciente, hemos también reportado que la hipomagnesemia se asocia a la dislipidemia característica del síndrome metabólico (57), de esta forma, es posible que al corregirse el déficit de magnesio, se modifiquen los parámetros metabólicos vinculados al desarrollo de la dislipidemia; mecanismos fisiopatológicos que aún se desconocen, y que constituyen una línea de investigación por explorar.

También en lo relativo a la modificación del perfil de lípidos como consecuencia de la suplementación con magnesio los resultados son inconsistentes, ya que existen reportes sobre su efecto benéfico (121-123) pero también sobre la ausencia de efecto (124,126), razón que motiva aún más al desarrollo de las líneas de investigación en este campo.

CAPITULO 6

CONCLUSIÓN

Con base en los resultados de este estudio, podemos señalar que la hipomagnesemia es una alteración electrolítica frecuentemente subdiagnosticada en la práctica médica (131), cuya prevalencia varía del 15% en sujetos aparentemente sanos (124) (20% en nuestro estudio) al 65% en sujetos que reciben diuréticos (132); así mismo este estudio demuestra que los bajos niveles séricos de magnesio se asocian de manera independiente a la resistencia a la insulina.

Por otro lado se demostró que la suplementación oral con 2.5 gramos de $MgCl_2$ al día, durante 12 semanas reestablece los valores séricos normales de magnesio reduciendo significativamente el índice de HOMA-IR y mejorando la dislipidemia.

Este hallazgo abre la posibilidad de una intervención temprana y de bajo costo para corregir la resistencia a la insulina, y de esa forma, retardar o evitar el desarrollo de los trastornos metabólicos de la glucosa que conducen al desarrollo de DM tipo 2.

CAPITULO 9

BIBLIOGRAFIA

1. Gan D. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2000. Imprimerie L Vanmelle SA, Gent/Mariakerke, Belgium, 2000: 11.
2. King H, Rewers M. Diabetes in adults is now a third world problem. The WHO ad hoc diabetes reporting group. World Health Organ 1991; 69: 643.
3. King H, WHO ad hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. [®] Diabetes Care 1993;16:157-17.
4. Diagnóstico de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección General de Prestaciones Médicas, México D.F. 2001.
5. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. México 1993: 19-24.
6. Rodríguez Moran M, Guerrero Romero F. Estudio comparativo de pacientes con diabetes tipo 2, habitantes de comunidades urbanas y rurales. Rev Med IMSS 1998; 36:191-198.

7. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Diabetes mellitus: un análisis de mortalidad por causa básica. *Rev Med IMSS* 1996; 34: 43-48.
8. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Complicaciones relacionadas a la mortalidad por diabetes mellitus: Un análisis de mortalidad por causa múltiple. *Med Int Mex* 1997; 13: 263-267.
9. Constable IJ, Knuiaman MW, Welborn TA, Cooper RL, Stanton JM, McCann VJ, et al. Assessing the risk of diabetic retinopathy *Am J Ophthalmol* 1984; 53: 53-61.
10. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Linton LP. The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology* 1992; 99: 58-62.
11. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992; 12: 1875-1891.
12. Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent diabetes mellitus). *Diabetologia* 1987; 30:123-131.
13. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
14. Malacara JM, Davalos LE, Cervantes F, Castillo J, Velasco E. Los factores de riesgo de las complicaciones de la diabetes mellitus. *Rev Invest Clin* 1991; 43: 3-9.
15. Matthaël S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring H-U. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 2000; 21: 585-618.

16. Stern MP. Type II diabetes mellitus: interface between clinical and epidemiological investigation. *Diabetes Care* 1998; 21: 119-126.
17. Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennet PH, Yki-Järvinen H, Freymond D, et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in the Pima Indians. *N Engl J Med* 1988; 318: 1217-1225.
18. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Cardona-Muñoz EG, Lifshitz A, Quiñonez-Galvan A. Metabolic profile and insulin sensitivity in healthy young mexicans with strong family history of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in the paternal branch. *Arch Med Res* 1997; 28: 421-424.
19. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissén M, et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study). *Diabetes* 1996; 45: 1585-1593.
20. Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Selby J, D'Agostino R, Haffner SM, Sholinsky P, et al. Insulin sensitivity and abdominal obesity in African-American, Hispanic, and Non-Hispanic white men and women. *Diabetes* 1996; 45: 1547-1555.
21. Haffner SM, D'Agostino R, Saad MFF, Rewers M, Mykäänen L, Selby J. Increased Insulin resistance and insulin secretion in Nondiabetic African-Americans and Hispanics compared with Non-Hispanic whites. *Diabetes* 1996; 45: 742-748.
22. Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, Lääkso M, Paolisso G, Smith U. Insulin action and age. *Diabetes* 1996; 45: 947-953.

23. Shaw JTE, Purdie DM, Neil HAW, Levy JC, Turner RC. The relative risks of hyperglycaemia, obesity and dyslipidaemia in the relatives of patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 24-27.
24. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widén E, Schalin C, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321: 321-337.
25. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchel B, Patterson J. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *N Engl J Med* 1988; 319: 1297-1301.
26. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm J. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women. *Diabetes* 1996; 45: 633-638.
27. Epstein FH. Insulin resistance. Mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-948.
28. Dowse G, Zimmet P, Collin V. Insulin levels and the natural history of glucose intolerance in Naurans. *Diabetes* 1996; 45: 1367-1372.
29. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn R. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992; 340: 925-929.
30. Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Vaag A, Hother-Nielsen O. Pathophysiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1995; 28(Suppl): S13-S25.

31. Reaven RM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
32. Haffner SM, Howard G, Mayer E, Bergman RN, Savage PJ, Rewers M, et al. Insulin sensitivity and acute insulin response in African-Americans, Non-Hispanics whites, and Hispanics with NIDDM. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1997; 46: 63-69.
33. Chaiken RL, Banerji MA, Huey H, Levobitz HE. Do blacks with NIDDM have an insulin-resistance syndrome?. *Diabetes* 1993; 42: 444-449.
34. DeFronzo RA, Tobin JB, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
35. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna R, Saggiani F, Zenere M, et al. Homeostasis Model assesment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
36. Mino D, Wachter N, Amato D, Burbano G, Fosenca ME, Revilla C, y Col. Insulin resistance in offspring of hypertensive subjects. *J Hypertens* 1996; 14: 1189-1193.
37. Lopez Martinez J, Sanchez Castilla M, Garcia de Lorenzo y Mateos A, Culebras Fernandez JM. Magnesium: metabolism and requirements. *Nutr Hosp* 1997; 12: 4-14.

38. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens* 1997; 10: 346-355
39. Tosiello L. Hypomagnesemia and Diabetes Mellitus. A review of clinical implications. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1143-1147.
40. Reynolds JD, Grubbs EG, Dexter F, Punahitananda; et al. Acute cord occlusion increases blood ionized magnesium concentration in preterm fetal sheep during maternal magnesium sulfate exposure: *Canadian J Physiol Pharmacol* 2000; 78: 301.
41. Durlach J, Bac P, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium status and ageing: an update. *Magnes Res* 1998; 11: 25-42
42. Sheehan JP. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Magnes Trace Elem* 1991; 10: 215-219.
43. Ma J, Folsom Ar, Melnick SL, Eckfeldt JH, Sharrett AR, Nabulsi AA, et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid wall thickness: the ARIC study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 927-940.
44. Marken PA, Weart CW, Carson DS, Gums JG, Lopes-Virella MF. Effects of magnesium oxide on the lipid profile of healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1989; 77: 37-42.
45. Djurhuus MS, Henriksen JB, Klitgaard NA, Blaabjerg O, Thye-Ronn P, Altura MB, et al. Effect of moderate improvement in metabolic control on magnesium and lipid concentrations in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 546-554.

46. Inagaki O, Shono T, Nakagawa K, Gomikawa S, Mori H, Fujita Y. Effect of magnesium deficiency on lipid metabolism in uremic rats. *Nephron* 1990; 55: 176-1780.
47. Vanroelen WF, Van Gaal LF, Van Rooy PE, De Leew IH. Serum and erythrocyte magnesium levels in type I and type II diabetics. *Acta Diabetol Lat* 1985; 22: 185-190.
48. Paolisso G, Ravussin E. intracellular magnesium and insulin resistance: results in Pima indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1382-1385.
49. Levin Ge, Mather HM, Pilkington TR Tissue magnesium status in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981; 21: 131-134.
50. Garland HO. New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Magnes Res* 1992;5:193-202.
51. Lefebvre PJ, Paolisso G, Scheen AJ. Magnesium and glucose metabolism. *Therapie* 1994;49:1-7.
52. Kao WHL, Folsom AR, Nieto JF, Mo J-P, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1999;159:2151-2159.
53. Eibl NL, Kopp HP, Nowak HR, Schnack CJ, Hopmeier PG, Schernthaner G. Hypomagnesemia in type II diabetes: effect of a 3-month replacement therapy. *Diabetes Care* 1995; 18: 188-192.
54. Nadler J, Malayan S, Luong H, Shaw S, Natarajan R, Rude R. Intracellular free magnesium deficiency plays a key role in increased

platelet reactivity in type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 835-841.

55. Rasmussen HS, McNair P, Goransson I, Balslov S, Larsen OG, Aurup P. Magnesium deficiency in patients with ischemic heart disease with and without acute myocardial infarction uncovered by an intravenous loading test. *Arch Intern Med* 1988; 148: 329-332.
56. Rasmussen HS, Aurup P, Goldstein K, McNair P, Mortensen PB, Larsen OG, et al. Influence of magnesium substitution therapy on blood lipid composition in patients with ischemic heart disease: a double-blind, placebo controlled study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1050-1053.
57. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Low serum Magnesium levels and Metabolic Syndrome. *Acta Diabetol* 2002; 39: 289-293
58. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 469-474
59. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Low serum magnesium levels and foot ulcers in subjects with type 2 diabetes. *Arch Med Res.* 2001; 32: 300-303.
60. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Hypomagnesemia is linked to low serum HDL-cholesterol irrespective of serum glucose values. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 272-276.

61. Rodríguez BL, Curb D, Burchfield CM, Abbot RD, Petrovitch HP, Masaki K, et al. Physical activity and 23-year incidence morbidity and mortality among middle-aged men. *Circulation* 1994; 89: 2540-2544.
62. Mejía-Aranguré JM, Fajardo-Gutiérrez A, Gómez-Delgado A, Cuevas-Urióstegui ML, Hernández-Hernández DM, Garduño-Espinoza J, y Col. El tamaño de la muestra: Un enfoque práctico en la investigación pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52: 381-391.
63. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis Model Assessment: Insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419
64. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 1):

S5-S19.

65. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157: 2413-2446.
66. Curry DL, Joy RM, Holley DC, Bennett LL Magnesium modulation of glucose-induced insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 1977; 101: 203-238
67. Yajnik CS, Smith RF, Hockaday TD, Ward NI. Fasting plasma magnesium concentrations and glucose disposal in diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288: 1032-1034

68. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, Antonipillai I, Bergman R, Rude R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension* 1993; 21: 1024-1029
69. Balon TW, Jasman A, Scott S, Meehan WP, Rude RK, Nadler JL. Dietary magnesium prevents fructose-induced insulin insensitivity in rats. *Hypertension* 1994; 23: 1036-1039
70. Paolisso G, Scheen A, D'Onofrio F, Lefébvre P. Magnesium and glucose homeostasis. *Diabetologia* 1990; 33: 511-514
71. De Leeuw I, Vansant G, Van Gaal L. Magnesium and obesity: influence of gender, glucose tolerance, and body fat distribution on circulating magnesium concentrations. *Magnes Res* 1992; 5: 183-187
72. Schnack C, Bauer I, Pregant P, Hopmeier P, Schemthaler G. Hypomagnesaemia in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus is not corrected by improvement of long-term metabolic control. *Diabetologia* 1992; 35: 77-79
73. Resnick LM. Cellular calcium and magnesium metabolism in the pathophysiology and treatment of hypertension and related metabolic disorders. *Am J Med* 1992; 93: 11S-20S.
74. Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, Alderman MH, Laragh JH. Hypertension and peripheral insulin resistance. Possible mediating role of intracellular free magnesium. *Am J Hypertens* 1990; 3: 373-379
75. Costello RB, Moser-Veillon PB. A review of magnesium intake in the elderly. A cause for concern? *Magnes Res* 1992; 5: 61-67

76. Resnick LM. Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease, and related disorders. The mechanism of "syndrome X". *Am J Hypertens* 1993; 6: 123S-134S
77. Wälti MK, Zimmermann MB, Spinas GA, Jacob S, Hurrell RF. Dietary magnesium intake in type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 409-414
78. Isbir T, Tamer L, Taylor A, Isbir M. Zinc, copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res* 1994; 26: 41-45
79. Fox C, Ramsoomair D, Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. *South Med J* 2001; 94: 1195-1201
80. Resnick LM. Hypertension and abnormal glucose homeostasis. Possible role of divalent ion metabolism. *Am J Med* 1989; 90: 17S-22S
81. Ng LL, Davies JE, Ameen M. Intracellular free-magnesium levels in vascular smooth muscle and striated muscle cells of the spontaneously hypertensive rat. *Metabolism* 1992; 41: 772-7
82. Altura BM, Zhang A, Altura BT. Magnesium, hypertensive vascular diseases, atherogenesis, subcellular compartmentation of Ca²⁺ and Mg²⁺ and vascular contractility. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 323-336
83. McCarty MF. Toward practical prevention of type 2 diabetes. *Med Hypotheses* 2000; 54: 786-793
84. Lima M de L, Cruz T, Pousada JC, Rodrigues LE, Barbosa K, Canguçu V. The effect of magnesium supplementation in increasing doses on the control of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 682-686

85. McCarty MF. Exploiting complementary therapeutic strategies for the treatment of type II diabetes and prevention of its complications. *Med Hypotheses* 1997; 49: 143-152
86. Paolisso G, Scheen A, Cozzolino D, Di Maro G, Varicchio M, D'Onofrio F, et al. Changes in glucose turnover parameters and improvement of glucose oxidation after 4-week magnesium administration in elderly noninsulin-dependent (type II) diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1510-1514
87. Corica F, Allegra A, Di Benedetto A, Giacobbe MS, Romano G, Cucinotta D, et al. Effects of oral magnesium supplementation on plasma lipid concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Magnes Res* 1994; 7: 43-47
88. Purvis JR, Cummings DM, Landsman P, Carroll R, Barakat H, Bray J, et al. Effect of oral supplementation on selected cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics. *Arch Fam Med* 1994; 3: 503-508.
89. Barbagallo M, Novo S, Licata G, Resnick LM. Diabetes, hypertension and atherosclerosis: pathophysiological role of intracellular ions. *Int Angiol* 1993; 12: 365-370
90. Alzaid AA, Dinneen SF, Moyer TP, Rizza RA. Effects of insulin on plasma magnesium in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1376-1381
91. Haenni A, Ohrvall M, Lithell H. Atherogenic lipid fractions are related to ionized magnesium status. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 202-207

92. Sanders GT, Huijgen HJ, Sanders R. Magnesium in disease: a review with special emphasis on the serum ionized magnesium. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1011-1033
93. Corica F, Allegra A, Lentile R, Buemi M, Corsonello A, Bonanzinga S, et al. Changes in plasma, erythrocyte, and platelet magnesium levels in normotensive and hypertensive obese subjects during oral glucose tolerance test. *Am J Hypertens* 1999; 12: 128-136
94. De Valk HW. Magnesium in diabetes mellitus. *Neth J Med* 1999; 54: 139-146
95. Rosolová H, Mayer O, Reaven GM. Insulin-mediated glucose disposal is decreased in normal subjects with relatively low plasma magnesium concentrations. *Metabolism* 2000; 49: 418-420
96. Sowers JR, Draznin B. Insulin, cation metabolism and insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9: 223-233
97. Resnick LM. Cellular ions in hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes: a unifying theme. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: S78-S85
98. Dawson KG. Endocrine physiology of electrolyte metabolism. *Drugs* 1984; 28 (Suppl 1): 98-111
99. Rosolova H, Mayer O, Reaven G. Effect of variations in plasma magnesium concentration on resistance to insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3783-3785

100. Delva P, Pastori C, Montesi G, Degan M, Micciolo R, Paluani F, et al. Intralymphocyte free magnesium and calcium and insulin tolerance test in a group of essential hypertensive patients. *Life Sci* 1998; 63: 1405-1415
101. Resnick LM, Gupta RK, Gruenspan H, Laragh J. Intracellular free magnesium in hypertension: relation to peripheral insulin resistance. *J Hypertens Suppl* 1988; 6: S199-S201
102. Suárez A, Pulido N, Casla A, Casanova B, Arrieta FJ, Rovira A. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia* 1995; 38: 1262-1270
103. Kandeel FR, Balon E, Scott S, Nadler JL. Magnesium deficiency and glucose metabolism in rat adipocytes. *Metabolism* 1996; 45: 838-843
104. Barbagallo M, Dominguez LJ, Tagliamonte MR, Resnick LM, Paolisso G. Effects of vitamin E and glutathione on glucose metabolism: role of magnesium. *Hypertension* 1999; 34: 1002-1006.
105. Durlach J, Durlach V, Bac P, Rayssiguier Y, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium and ageing. II. Clinical data: aetiologic mechanisms and pathophysiological consequences of magnesium deficit in the elderly. *Magnes Res* 1993; 6: 379-394.
106. Buchman AL, Keen C, Commisso J, Killip D, Ou CH-N, Rognerud ChL, et al. The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 124-127
107. Humpries S, Kushner H, Falkner B. Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic black Africans. *Am J Hypertens* 1999; 12: 747-756.

108. Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clin Chim Acta* 2000; 294: 1-26
109. Durlach J. Recommended dietary amounts of magnesium: Mg RDA. *Magnes Res* 1989; 2: 195-203
110. Marier JR. Magnesium content of the food supply in the modern-day world. *Magnesium* 1986; 5: 1-8
111. Gerich J. Is reduced first-phase insulin release the earliest detectable abnormality in individuals destined to develop type 2 diabetes?. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 1): S117-S121.
112. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of β -cell function. The hyperbolic correction. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 1): S212-220.
113. Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M. Impaired glucose tolerance is a more advanced stage of alteration in the glucose metabolism than impaired fasting glucose. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 34-37. ®
114. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: Structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4426-4433
115. Vague Ph, Nguyen L. Rationale and methods for the estimation of insulin secretion in a given patient. From research to clinical practice. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 1): S240-S244

116. McMullen JK, Molen KW. Insulin resistance and hypomagnesemia. *Br Med J* 1982; 285: 262-265.
117. Paolisso G, Sgambato S, Gambardella A, Pizza G, Tesouro P, Varricchio M, et al. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1161-1167
118. White J, Massey L, Gales SK, Dittus K, Campbell K. Blood and urinary magnesium kinetics after oral magnesium supplements. *Clin Ther* 1992; 14: 678-687
119. Gullestad L, Oystein Dolva L, Birkeland K, Falch D, Fagertun H, et al. Oral versus intravenous magnesium supplementation in patients with magnesium deficiency. *Magnes Trace Elem* 1991; 10: 11-16
120. Garber AJ. Magnesium utilization survey in selected patients with diabetes. *Clin Ther* 1996; 18: 285-294
121. Itoh K, Kawasaka T, Nakamura M. The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br J Nutr* 1997; 78: 737-750
122. Kisters K, Spieker C, Tepel M, Zidek W. New data about the effects of oral physiological magnesium supplementation on several cardiovascular risk factors (lipids and blood pressure). *Magnes Res* 1993; 6: 355-360
123. Motoyama T, Sano H, Fukuzaki H. Oral magnesium supplementation in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 227-232
124. Witteman JC, Grobbee DE, Derkx FH, Bouillon R, de Bruijn AM, Hofman A. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in

women with mild to moderate hypertension. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 129-135

125. Yamamoto ME, Applegate WB, Klag MJ, Borhani NO, Cohen JD, Kirchner KA, et al. Lack of blood pressure effect with calcium and magnesium supplementation in adults with high-normal blood pressure. Results from Phase I of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP). Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative research Group. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 96-107

126. Zemel PC, Zemel MB, Urberg M, Douglas FL, Geiser R, Sowers JR. Metabolic and hemodynamic effects of magnesium supplementation in patients with essential hypertension. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 665-669

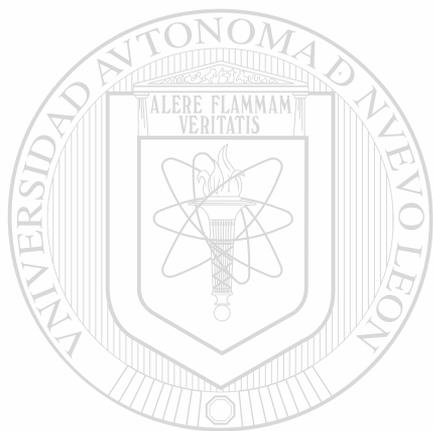
127. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32: 260-265

128. Lind L, Lithell H, Pollare T, Ljunghall S. Blood pressure response during long-term treatment with magnesium is dependent on magnesium status.

A double-blind, placebo-controlled study in essential hypertension and in subjects with high-normal blood pressure. *Am J Hypertens* 1991; 4: 674-679

129. Plum-Wirell M, Stegmayr BG, Wester PO. Nutritional magnesium supplementation does not change blood pressure nor serum or muscle potassium and magnesium in untreated hypertension. A double-blind crossover study. *Magnes Res* 1994; 7: 277-283

130. Feillet-Coudray C, Coudray C, Tressol JC, Păcpin D, Mazur A, Abrams SA, et al. Exchangeable magnesium pool masses in healthy women: effects of magnesium supplementation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 72-78
131. Whang R. Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *Am J Med* 1987; 82: 24-29
132. Agus Z. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1616-1622.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Tabla 1. Características antropométricas de la población en estudio.

	Casos n = 100	Controles n = 100	p
Ant. familiar de diabetes (n)	54	48	0.47
Ant. familiar de hipertensión (n)	64	48	0.03
Actividad física*	27 ± 15.1	29 ± 16.7	0.87
Consumo de alcohol (gr/l)	8 ± 2.3	9 ± 3.1	0.98
Edad (años)	36.4 ± 7.3	37.1 ± 7.0	0.50
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30.2 ± 4.0	29.9 ± 3.2	0.54
Índice cintura cadera	0.90 ± 0.09	0.89 ± 0.09	0.42
Presión sistólica (mmHg)	119 ± 15	116 ± 18	0.22
Presión diastólica (mmHg)	75 ± 10	74 ± 10	0.61

*Puntuación asignada de conformidad a los criterios establecidos en el Heart Honolulu Program (61)

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Tabla 2. Características de laboratorio de la población en estudio.

	Casos	Controles	p
	n = 100	n = 100	
Glucosa de ayuno (mg/dl)	93.3 ± 14.3	87.7 ± 10.4	0.002
Insulina de ayuno (μUI/ml)	20.3 ± 10.9	8.7 ± 3.5	<0.00001
Colesterol total (mg/dl)	218.4 ± 54.5	217.4 ± 48.2	0.89
HDL-colesterol (mg/dl)	39.2 ± 13.2	43.5 ± 18.5	0.06
LDL-colesterol (mg/dl)	138.5 ± 44.5	145.4 ± 44.3	0.27
Triglicéridos (mg/dl)	183.7 ± 114	150.1 ± 95	0.03
Ácido úrico (mg/dl)	5.1 ± 1.8	5.2 ± 2.3	0.67
Magnesio (mg/dl)	1.9 ± 0.4	2.2 ± 0.4	<0.00001
Índice de HOMA-IR	4.1 ± 1.3	1.9 ± 0.7	<0.00001

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Tabla 3. Características de laboratorio de la población en estudio que mostró niveles séricos de magnesio iguales o menores de 1.8 mg/dl.

	Casos n = 60	Controles n = 20	p
Glucosa de ayuno (mg/dl)	95.1 ± 13.6	88.8 ± 10.2	0.04
Insulina de ayuno (μUI/ml)	22.5 ± 13.0	8.3 ± 3.1	<0.00001
Colesterol total (mg/dl)	210.6 ± 48.1	208.8 ± 44.9	0.88
HDL-colesterol (mg/dl)	35.9 ± 10.1	36.2 ± 8.4	0.93
LDL-colesterol (mg/dl)	147.3 ± 41.1	136.1 ± 45.0	0.31
Triglicéridos (mg/dl)	178.4 ± 92	126.4 ± 53	0.003
Ácido úrico (mg/dl)	5.7 ± 3.1	5.0 ± 1.9	0.38
Magnesio (mg/dl)	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.1	0.02
Índice de HOMA-IR	5.2 ± 3.2	1.8 ± 0.7	<0.00001

Tabla 4. Análisis múltiple de regresión logística.

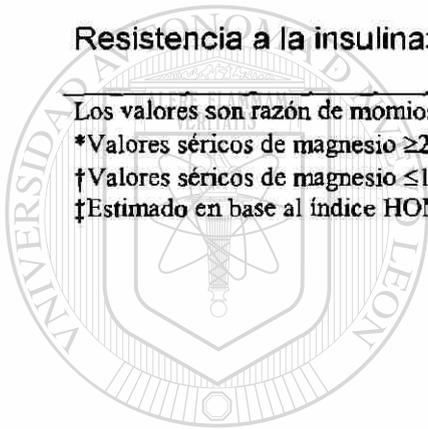
	Magnesio Sérico	
	4to cuartil*	1er cuartil†
Glucosa de ayuno	1.3 (0.8-9.6)	2.7 (1.3-8.6)
Insulina de ayuno	1.1 (0.9-8.5)	2.4 (1.6-7.2)
Resistencia a la insulina‡	0.8 (0.4-5.6)	3.7 (1.4-6.8)

Los valores son razón de momios (Intervalo de confianza del 95%)

*Valores séricos de magnesio ≥ 2.2 mg/dl

†Valores séricos de magnesio ≤ 1.8 mg/dl

‡Estimado en base al índice HOMA-IR (63)



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Tabla 5. Características antropométricas de la población en el ensayo clínico aleatorio.

	Grupo A	Grupo B	p
	n = 30	n = 30	
Mujer/Hombre (n)	18/12	17/13	0.80
Edad (años)	43.0 ± 7.9	42.2 ± 6.8	0.69
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29.3 ± 6.3	29.1 ± 3.1	0.91
Índice cintura cadera	0.93 ± 0.14	0.91 ± 0.09	0.605
Presión sistólica (mmHg)	110 ± 8.4	111 ± 12.0	0.71
Presión diastólica (mmHg)	73 ± 7.5	73 ± 9	0.90

Grupo A, MgCl₂ 2.5 g al día

Grupo B Placebo inerte

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Tabla 6. Características de laboratorio en condiciones basales de la población en el ensayo clínico aleatorio.

	Grupo A	Grupo B	p
	n = 30	n = 30	
Glucosa de ayuno (mg/dl)	104.8 ± 17.9	103.4 ± 8.0	0.71
Insulina de ayuno (μUI/ml)	17.2 ± 9.4	20.5 ± 7.9	0.19
Colesterol total (mg/dl)	214.7 ± 56.6	221.5 ± 56.3	0.68
HDL-colesterol (mg/dl)	33.7 ± 16.4	36.6 ± 11.4	0.47
LDL-colesterol (mg/dl)	132.2 ± 45.9	148.5 ± 52.8	0.26
Triglicéridos (mg/dl)	243.9 ± 186	181.7 ± 112	0.15
Magnesio (mg/dl)	1.48 ± 0.2	1.50 ± 0.2	0.70
Índice de HOMA-IR	4.6 ± 2.8	5.2 ± 1.9	0.37

Grupo A. MgCl₂ 2.5 g al día
 Grupo B Placebo inerte

®

Tabla 7. Características de laboratorio al final de 12 semanas de tratamiento con 2.5 g de MgCl₂ al día (Grupo A) o placebo inerte (Grupo B)

	Grupo A n = 30	Grupo B n = 30	p
Presión sistólica (mmHg)	109 ± 7.8	110 ± 11.0	0.71
Presión diastólica (mmHg)	72 ± 7.0	72 ± 9.0	0.90
Glucosa de ayuno (mg/dl)	90.4 ± 10.3	98.2 ± 9.5	0.01
Insulina de ayuno (μUI/ml)	11.7 ± 4.9	22.0 ± 12.6	0.0006
Colesterol total (mg/dl)	191.7 ± 37.2	236.6 ± 46.4	0.0004
HDL-colesterol (mg/dl)	41.2 ± 8.8	33.4 ± 7.7	0.002
LDL-colesterol (mg/dl)	116.1 ± 44.2	155.1 ± 43.4	0.003
Triglicéridos (mg/dl)	154.8 ± 54.6	240.4 ± 42.8	<0.00001
Magnesio (mg/dl)	1.96 ± 0.2	1.49 ± 0.2	<0.00001
Índice de HOMA-IR	2.6 ± 1.1	5.3 ± 2.9	0.0001

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Figura 1

Proceso de selección aleatoria de dos fases en población abierta para integrar los Grupos de Casos y Controles.

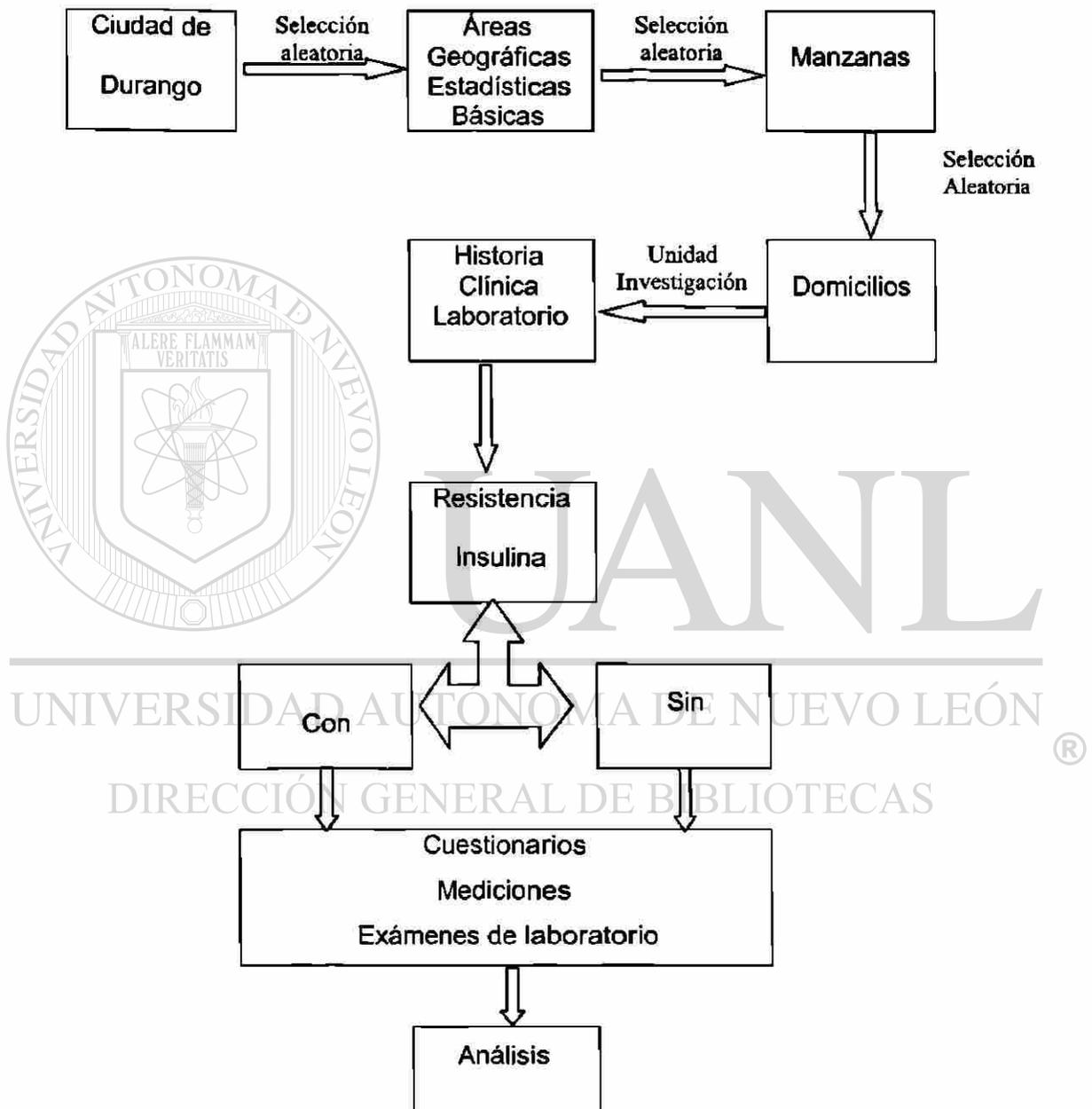


Figura 2.

Proceso de selección aleatoria y seguimiento de las personas que integraron el Ensayo Clínico Aleatorio Controlado. Periodo de seguimiento de 12 semanas.

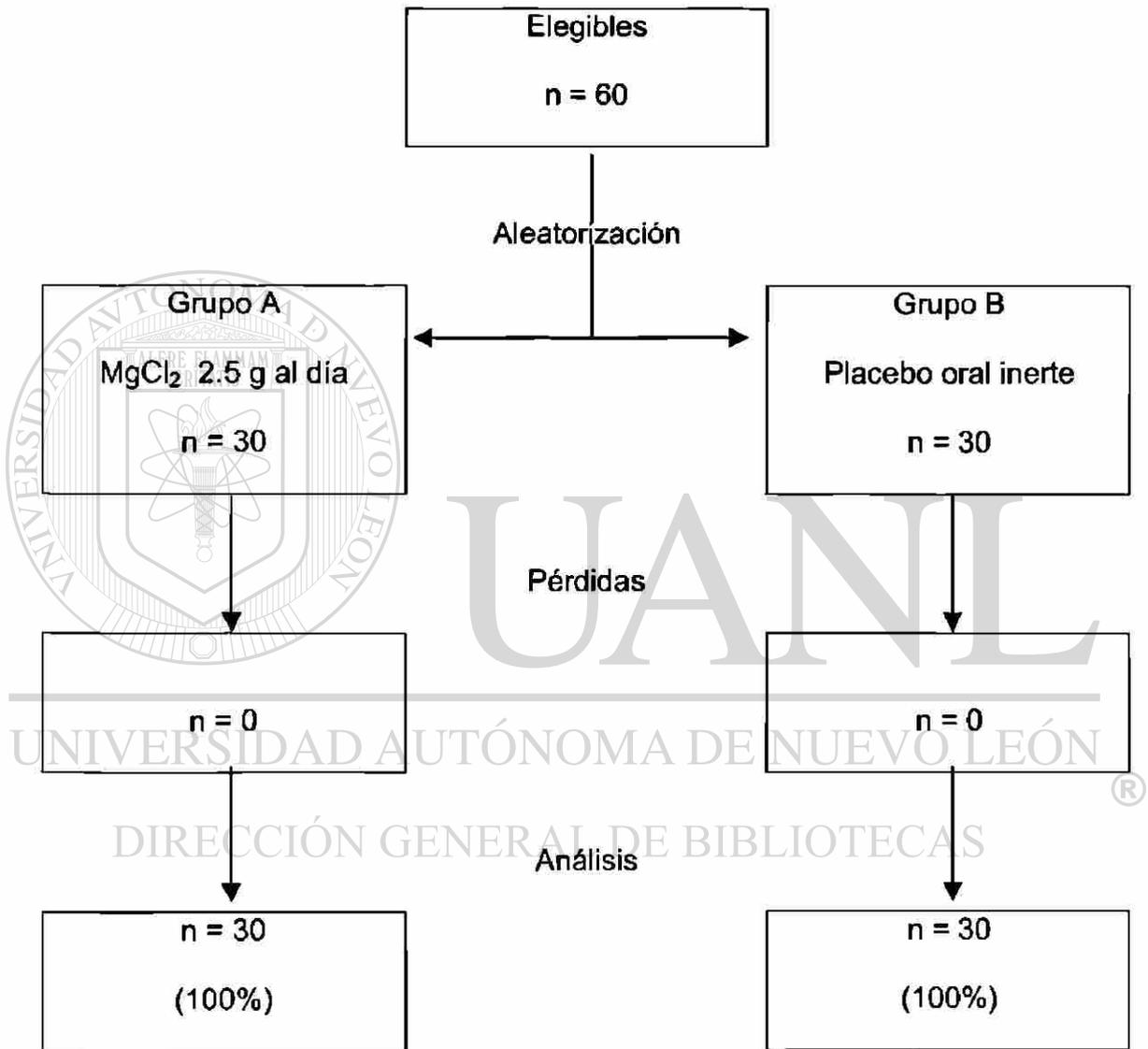
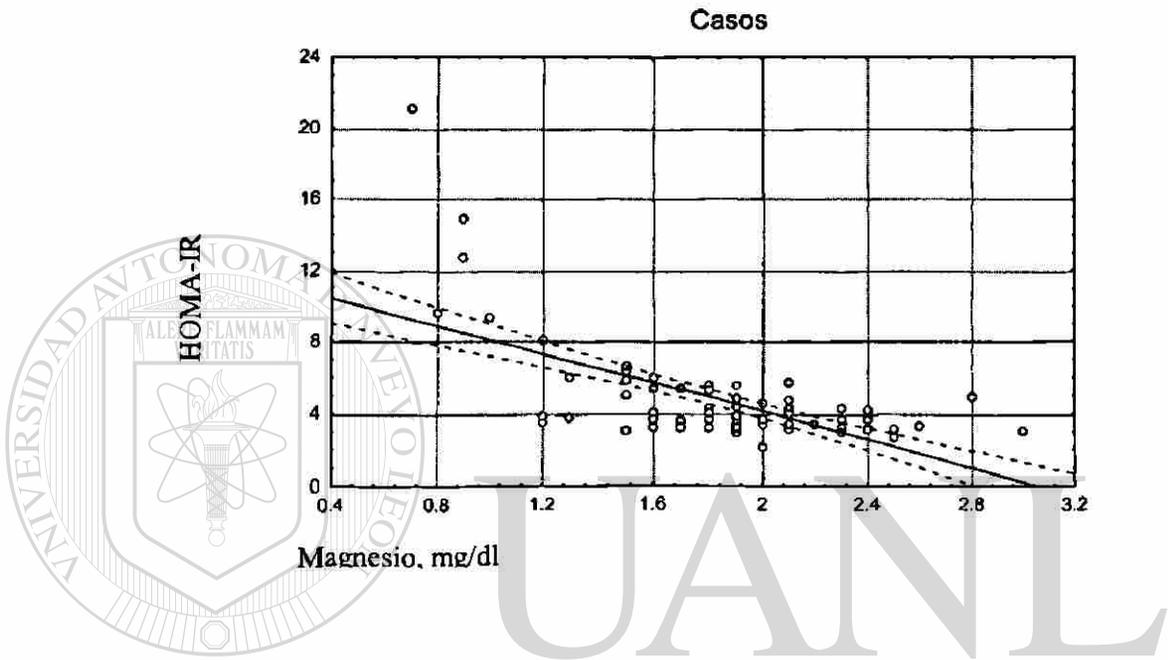


Figura 3.

Correlación de Pearson entre los valores séricos de magnesio y el Índice de HOMA-IR, en sujetos con resistencia a la insulina (HOMA-IR ≥ 3.0) (Casos).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

®

Figura 4.

Niveles séricos de glucosa e insulina en condiciones de ayuno y dos horas posterior a la ingesta de 75 gramos de glucosa oral (2-h PG), en los sujetos con (Casos) y sin (Controles) resistencia a la insulina.

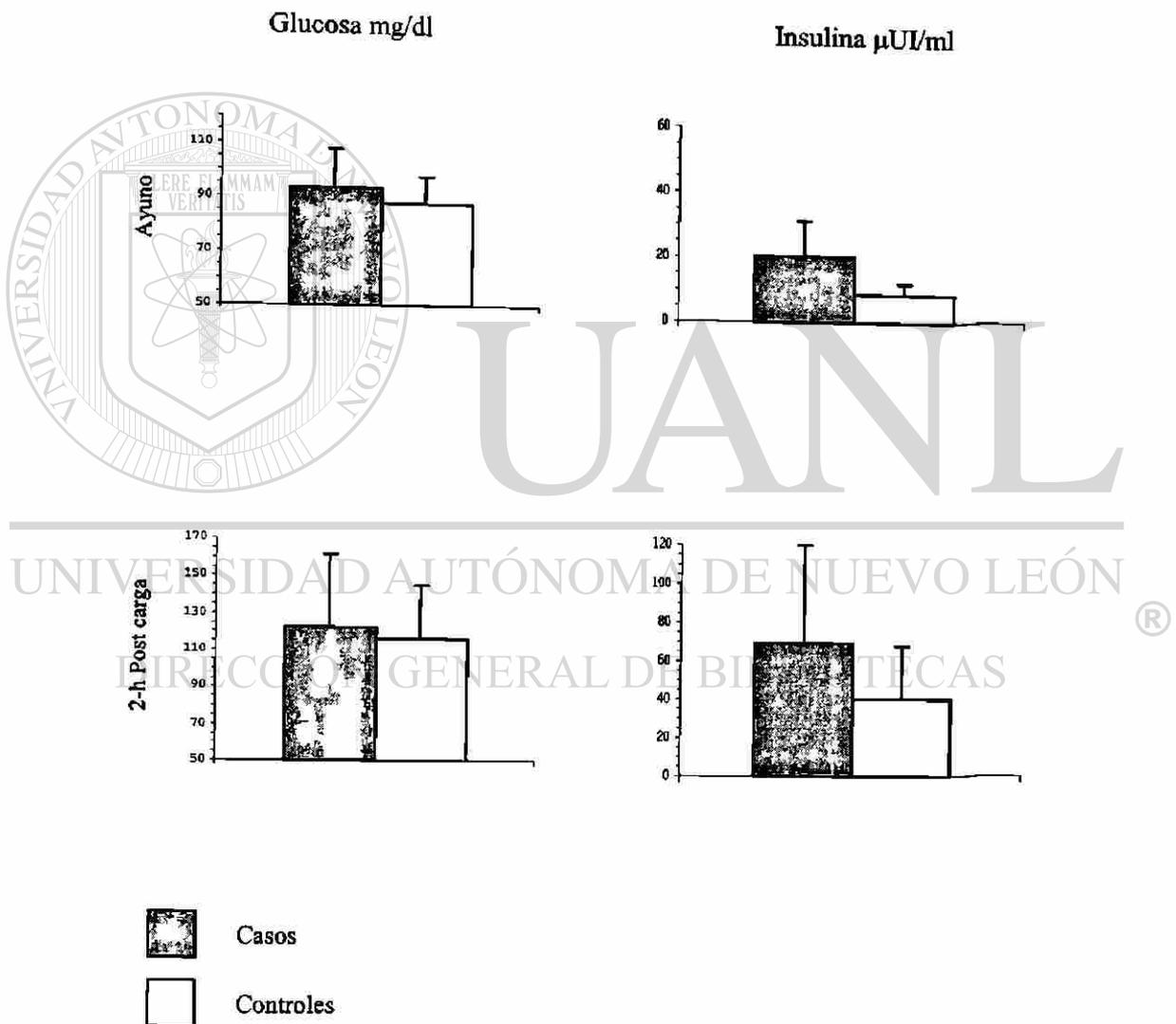


Figura 5.

Fuerza de asociación entre niveles séricos de magnesio y resistencia a la insulina, estimado por análisis bivariado.

	Casos	Controles	
Mg \leq 1.8 mg/dl	60	20	80
Mg $>$ 1.8 mg/dl	40	80	120
	100	100	200

Razón de momios 6.0

Intervalo de confianza del 95% 2.3 – 9.4

P $<$ 0.00001

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

®

Figura 6.

Variación porcentual antes y después del tratamiento de 12 semanas con 2.5 gr de $MgCl_2$ al día (Grupo A) o 2.5 gr de placebo inerte (Grupo B)

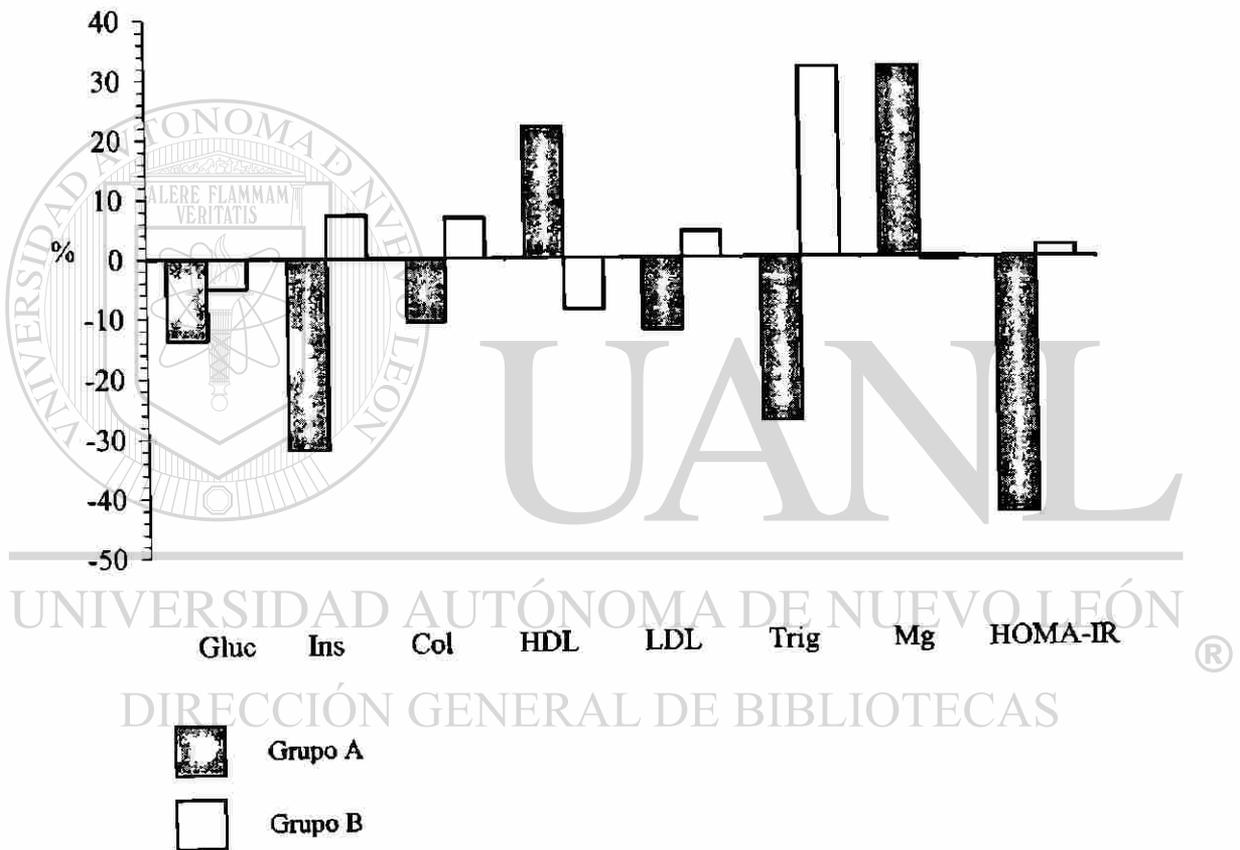
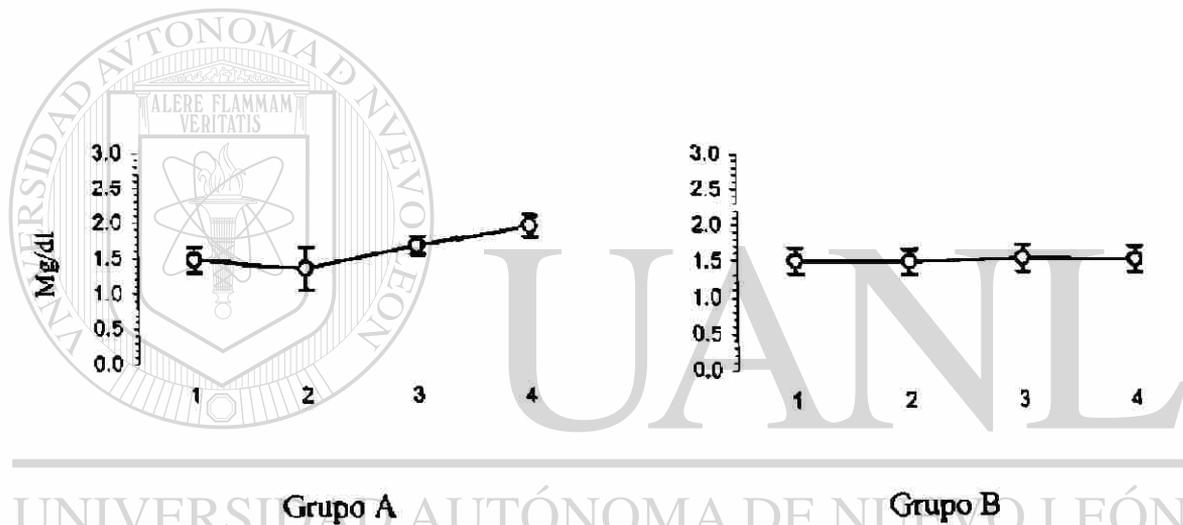


Figura 7.

Niveles séricos de magnesio en condiciones basales y después de 3 meses de suplementación oral con 2.5 gr de $MgCl_2$ al día(Grupo A), o placebo inerte 2.5 gr (Grupo B).

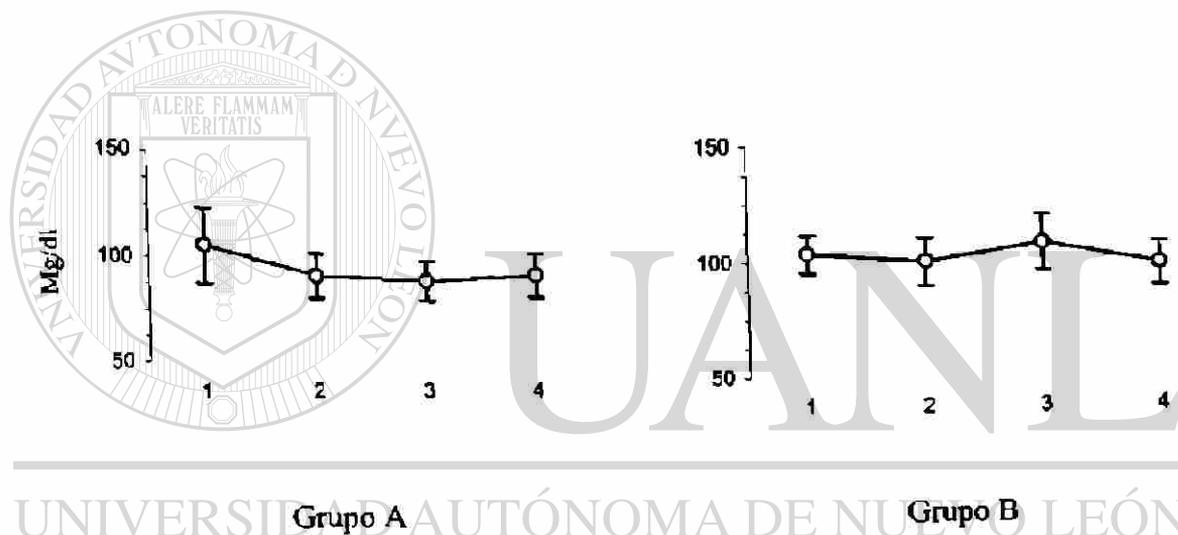


El eje de las X expresa el tiempo (en meses) de tratamiento.
La condición basal esta expresada por el número 1

®

Figura 8.

Niveles séricos de glucosa en ayuno en condiciones basales y después de 3 meses de suplementación oral con 2.5 gr de $MgCl_2$ al día (Grupo A), o placebo inerte 2.5 gr (Grupo B).



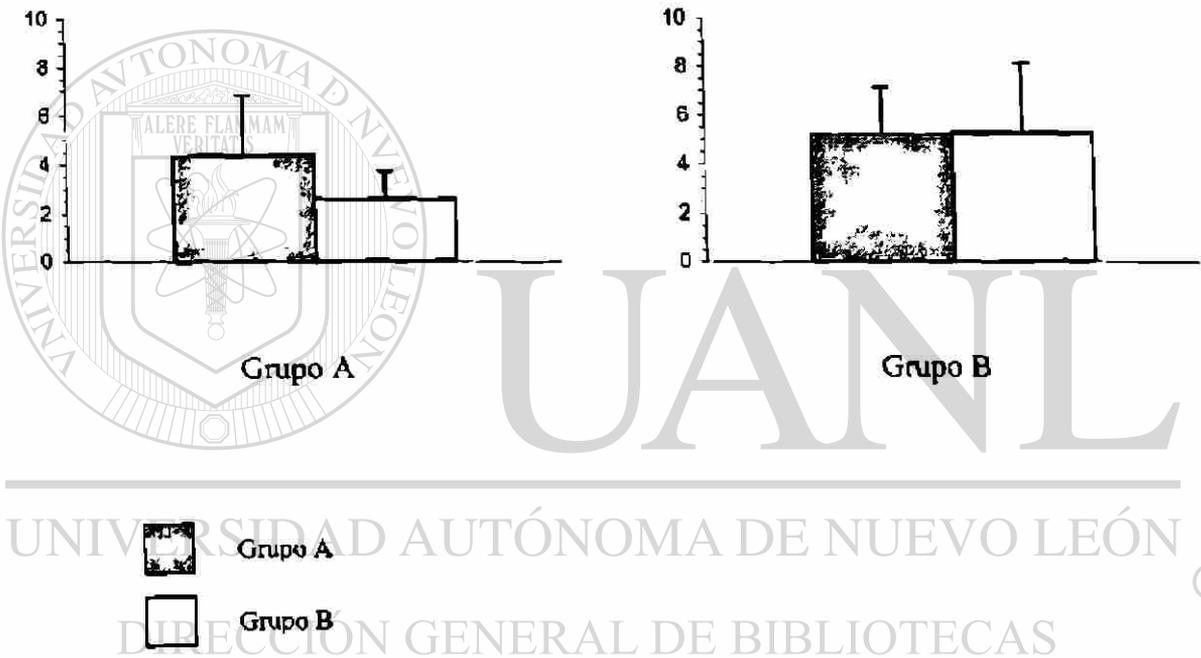
El eje de las X expresa el tiempo (en meses) de tratamiento.

La condición basal esta expresada por el número 1

®

Figura 9.

Indice de HOMA-IR antes y después de 3 meses de suplementación oral con 2.5 gr de MgCl₂ al día (Grupo A) o placebo oral inerte (Grupo B).



APENDICE A

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

EFFECTO DE LA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE MAGNESIO EN EL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Durango, Dgo, _____ de _____ de 2002

Por medio del presente hago constar que en forma voluntaria acepto participar en el estudio de Investigación:

EFFECTO DE LA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE MAGNESIO EN EL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA

Registrado ante el Comité Local de Investigación con el número:

El propósito de este estudio es:

Evaluar el efecto de la disminución de los niveles séricos de magnesio en el índice de resistencia a la insulina.

Se me ha informado que en este estudio participarán 60 pacientes y que se me asignara al azar a uno de los dos grupos que integrarán este estudio. Se me informo que los integrantes de un grupo recibirán cloruro de magnesio 2.5 gramos al día, y los integrantes del segundo grupo recibirán una sustancia inerte. Igualmente, se me informo que mi participación consistirá en aceptar además de tomar diariamente el medicamento que me sea asignado, acudir al laboratorio de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica para que me

tomen muestra de sangre venosa al inicio del estudio y posteriormente cada 4 semanas hasta el final del estudio, el cual tendrá una duración de doce semanas.

Además se me ha informado que de forma gratuita cada mes se me realizarán mis mis exámenes de sangre venosa y se me proporcionara el medicamento.

Así mismo, acepto en proporcionar la información que me sea solicitada, en el entendido de que mi nombre no será dado a conocer.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Beneficios. Determinar el efecto de la disminución de los niveles séricos de magnesio en el índice de resistencia a la insulina, permitirá disponer de alternativas para su corrección, lo que eventualmente se podrá traducir en disminución del riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas como la diabetes y/o enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial

Riesgos y acciones indeseables: No existen riesgos mayores. El cloruro de magnesio a la dosis indicada no ejerce efectos colaterales indeseables o molestos. Se me ha informado que en raras ocasiones la ingesta de cloruro de magnesio puede provocar dolor de cabeza, dolor en los huesos o diarrea, molestias que son mínimas y que ceden regularmente de manera espontánea sin necesidad de tratamiento o suspensión del medicamento. Además, se me ha informado de las molestias derivadas de la punción venosa para la obtención de la muestra de sangre.

Los investigadores participantes se han comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier resultado y acciones que pudieran ser ventajosos para mí, así como a responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Manifiesto que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente sin ser sujeto de penalización y sin pérdida de los beneficios de atención a la salud de los que tenga derecho..

Los investigadores participantes me han dado seguridades de que mi expediente clínico será manejado en forma confidencial y no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que mi expediente únicamente será valorado, en caso de ser solicitado por el Comité Local de Investigación del IMSS, el Comité Independiente de Ética y la(s) autoridad(es) regulatoria(s) para la verificación de los procedimientos y/o información del estudio, sin violar la confidencialidad. También se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Se me ha informado que en caso de presentar alguna molestia me debo de comunicar con el Dr. Jesús Fernando Guerrero Romero a los siguientes teléfonos 813-2014, 812-0997 y 044618-838-8408 y que en caso de ameritar hospitalización por problemas relacionada con el estudio, seré atendido en el Hospital General Regional No.1 del IMSS en Durango, sin que ello genere costos para mi o mi familia.

Así mismo me comprometo a seguir las todas instrucciones que se me proporcionen así como a acudir puntualmente a las citas que con motivo de esta investigación se originen. Tengo entendido que al incumplir con alguna de las indicaciones seré excluido de este estudio.

Nombre y firma

Investigador responsable

Testigo

Testigo

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Jesús Fernando Guerrero Romero

**Candidato para el Grado de
Doctor en Medicina**

**Tesis: EFECTO DE LA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE
MAGNESIO EN EL ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA INSULINA.**

Campo de estudio: Ciencias de la Salud, Endocrinología

FECHA Y LUGAR DE NACIMIENTO:

7 de Marzo de 1955, Durango, Dgo.

EDUCACIÓN:

- **Licenciatura: Médico Cirujano, Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED) 1980.**
- **Especialidad en Administración de Hospitales, Facultad de Contaduría Y Administración, UJED, 1980**
- **Médico Internista, Secretaría de Salubridad, 1988**
- **Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna**
- **Diplomado en Investigación Clínica, 1080 hrs. UNAM 1993**
- **Diplomado en Metodología de la Investigación Clínica, 900 hrs. IMSS 1993**
- **Diplomado en Investigación Médica, 480 hrs. IMSS, 1994**

PERFIL EN INVESTIGACION

- **Investigador Nacional Nivel I, Sistema Nacional de Investigadores**
- **Investigador Titular A, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)**
- **Encargado de la Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica del Hospital General Regional del IMSS, Delegación Durango**
- **Autor o Coautor en 64 publicaciones en revistas indexadas con revisión de pares**
- **Asesor de 20 tesis de Licenciatura, 9 de Especialidad y 6 de Maestría**

RECONOCIMIENTOS

- **Medalla al Mérito "Lic. Benito Juárez" otorgada por la Universidad Juárez del estado de Durango por estudios de Bachillerato, UJED 1973**
- **Medalla al Mérito "Lic. Benito Juárez" otorgada por la Universidad Juárez del Estado de Durango por estudios de Licenciatura, UJED 1978.**
- **Medalla otorgada por la Secretaría de Educación Pública al mejor estudiante de Licenciatura en medicina, México, 1980**
- **Premio H Robins por el mejor promedio de Licenciatura de medicina.**
- **Revisor del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**

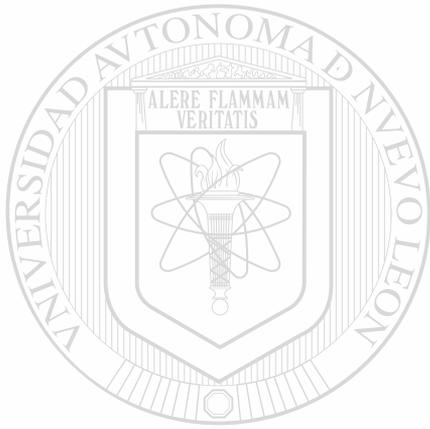
- **Peer Reviewer de**
Salud Pública de México
Journal of Diabetes and its Complications
Archives of Medical Research
Diabetologia
Stroke
- **Miembro del Consejo Técnico Consultivo del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Durango.**
- **Member of the Research Board of Advisors, American Biographical Institute, USA 2000-**
- **Advisory Council of the International Biographic Centre, Cambridge England, 1999-**

PREMIOS

- **Primer lugar, Premio Nacional Gallenus Merck, Julio 1996**
- **Primer lugar en investigación epidemiológica, XVI Congreso Nacional de Medicina Interna, 1993.**
- **Primer lugar de investigación Médica, XIX Congreso Nacional de Medicina Interna, 1996.**
- **Primer lugar al mejor trabajo libre de investigación, XII Congreso Anual de la Federación Mexicana de Diabetes, 1999.**
- **Primer lugar de investigación, XXII Congreso Nacional de Medicina Interna, 1999.**
- **Primer Lugar de investigación clínica, II Competencia Internacional de Investigación, Reunión Anual del American College of Physicians, Atlanta Georgia, 2001**
- **Primer lugar de investigación, II Reunión Estatal del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Durango, Dgo., 2001.**
- **Primer lugar de investigación Epidemiológica, III Competencia Internacional de Investigación, Reunión Anual del American College of Physicians, Philadelphia, Pennsylvania, 2002**
- **Primer lugar de investigación Clínica, III Competencia Internacional de Investigación, Reunión Anual del American College of Physicians, Philadelphia, Pennsylvania, 2002**
- **Primer lugar de investigación Clínica, XXV Congreso Nacional de Medicina Interna, Villahermosa, Tab., 2002.**

SOCIEDADES CIENTIFICAS

- **Member of the American College of Physician-American Society of Internal Medicine.**
- **Professional Member of the American Diabetes Association**
- **Titular Member of the European Association for the Study of Diabetes**
- **Titular Member of The New York Academy of Sciences**
- **Regular Member of The American Association for the Advancement of Science**
- **Miembro Titular de la Asociación de Medicina Interna de México.**



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



