

Cuantificación de ZN, CU y CR en suero sanguíneo para determinar su relación con la glucosa por espectrofotometría de A.A. en estudiantes de la sec.técnica no 25 “Felipe Santiago Xicoténcatl

Alejandra Castro Lino

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

alcastro1228@yahoo.com.mx

Rafael Muñoz Bedolla

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Guadalupe López Olivares

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Resumen

La suposición de que solo algunos nutrientes son esenciales para los seres vivos y los elementos comúnmente llamados “inorgánicos” tenían poca o ninguna importancia, solo en las últimas décadas se ha tomado conciencia cabal de que los sistemas inorgánicos, presentes muchas veces solo en trazas, son totalmente esenciales para los seres vivientes y que sin ellos la vida no sería como la conocemos ahora. Ante la necesidad de dar explicación a padecimientos crónico-degenerativos tan comunes en nuestra sociedad moderna, donde han sido tan ampliamente estudiados y tan poco comprendidos, ya que todavía son muchas las preguntas y muy pocas las respuestas que ha dado la ciencia, acerca de padecimientos como la diabetes que ha tomado gran importancia hoy día en México y en el mundo. Dada la relevancia de éste mal y ante la inquietud reciente por encontrar una relación de éste síndrome con los minerales, en éste trabajo se optó por realizar, la cuantificación de zinc, cromo y cobre en suero y orina de personas con diabetes mellitus tipo 2 y personas no diabéticas, mediante espectroscopia de absorción atómica.

Abstract

The assumption that only some nutrients are essential for living beings and elements commonly called "inorganic" had little or no importance, only in recent decades has become fully aware that inorganic systems, often present only in trace amounts, They are absolutely essential for living beings and that without them life would not be as we know it. Given the need to give an explanation for chronic degenerative diseases so common in our modern society, which have been extensively studied and so little understood, and still are many questions and very few answers given by science, about sufferings like diabetes that has become very important today in Mexico and the world. Given the importance of this evil and to the recent concern about finding a relationship of this syndrome with minerals, in this work it was decided to perform the quantification of zinc, chromium and copper in serum and urine of people with diabetes mellitus type 2 nondiabetic, by atomic absorption spectroscopy.

Palabras clave / key words: suero sanguíneo, glucosa, espectrofotometría, secundaria / blood serum, glucose, spectrophotometry, high school.

Introducción

Los cambios en el comportamiento humano y los estilos de vida en el último siglo han provocado un gran incremento de la incidencia mundial de diabetes, sobre todo de tipo 2. Las enfermedades crónicas se han convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes debido a los altos costos de su tratamiento y de la prevención de las complicaciones (12). Los alimentos que hoy en día consumimos cuentan con microminerales esenciales, los cuales también son llamados elementos traza, los cuales comprenden menos de 0.01 % del peso corporal total; estos son los nutrimentos que nuestro organismo necesita (27). A un elemento lo consideramos esencial si de su deficiencia resulta una función biológica

sub óptima la cual puede prevenirse o es reversible con la ingesta de cantidades pequeñas de dicho elemento para compensar la deficiencia. Estas deficiencias puede deberse a alteraciones en la absorción y al aumento en la utilización del elemento por el organismo (4). Una de las enfermedades de mayor importancia y prevalencia es la Diabetes Mellitus la cual es un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglicemia, a consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina (16). Un retraso de 4 a 7 años en diagnosticar una Diabetes Mellitus se traduce en que el 20% de los pacientes presentan alguna evidencia de complicación micro vascular o neuropatía diabética al momento del diagnóstico (11). La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que el número de personas con diabetes en el mundo es de 171 millones y pronostica que aumentará a 366 millones en el año 2030. (12). Por lo que con este trabajo se pretende conocer un poco más de la historia de la prediabetes ,enfocándonos principalmente en este padecimiento, y así relacionar las funciones bioquímicas de los iones Cu, Zn y Cr en base a los resultados obtenidos por medio de la técnica de espectroscopia de absorción atómica, dando a conocer los resultados obtenidos en las muestras que se obtuvieron de los jóvenes de la SEC.TÉCNICA NO 25 "FELIPE SANTIAGO XICOTÉNCATL, con esto podríamos obtener una relación de los valores obtenidos con los hábitos alimenticios que tienen y se puede saber si en un futuro, la posibilidad de que sean prediabéticos y así poder informarles de los requerimientos que su organismo que necesita para prevenir dicha condición.

Objetivos del trabajo

Cuantificación de Zn, Cu y Cr en suero sanguíneo para determinar su relación con la glucosa por espectrofotometría de Absorción Atómica en estudiantes de la Secundaria Técnica número 25 Felipe Santiago Xicoténcatl"

Determinar en base a los resultados obtenidos la posibilidad de que los jóvenes puedan ser pre-diabéticos debido a su alimentación diaria.

Antecedentes históricos

1500-1000 a.C. En el texto indio Ayur Veda Susruta describe una de las primeras referencias a la diabetes mellitus, a la que llamaron “malhumeha” (orina de miel).

Siglo I d.C. Celso (30 a.e.c.-50 d.e.c) describió la poliuria y la polidipsia y hace hincapié en la “emoción y peligro” de estos enfermos. Fue el primero en aconsejar el ejercicio físico.

1798. Marshall describe un “olor parecido al de manzana en descomposición”, en el cuadro final de un paciente con diabetes tipo 1.

1815. Michel Chevreul (1786-1889) demostró que el exceso de azúcar en la diabetes era glucosa.

1838. Eugene Melchior Peligot y Apollinaire Bouchardat (1806-1886) encontraron que el azúcar en la orina de los diabéticos era glucosa.

1869. Paúl Langerhans (1847-1888) descubrió las células pancreáticas que segregan insulina.

1877. Rendón y más tarde Eduard Külz (1845-1895) comienzan a reunir información y a realizar observaciones en forma masiva en diabéticos infantiles.

1893. Gustave Laguese (1861-1927) postuló que las células descritas por Langerhans no estaban implicadas en la secreción de jugos gástricos y que producían una presunta sustancia que influían en el metabolismo de los carbohidratos. A estas células las llamo islotes.

Finales del siglo XIX. Leroux, Sandly y Balgarian aportaron varios estudios y precisaron las características de la diabetes en edades pediátricas

1.- Definición de Diabetes.

La Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina (1).

1.1 Clasificación de la Diabetes.

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA), propuso una clasificación. Se incluyen 4 categorías de pacientes y un 5º grupo de individuos que tienen glicemias anormales con alto riesgo de desarrollar diabetes (también tienen mayor riesgo cardiovascular):

1. Diabetes Mellitus tipo 1
2. Diabetes Mellitus tipo 2
3. Otros tipos específicos de Diabetes y/o Pre- diabetes
 - a. Diabetes Gestacional
 - b. Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayunas alterada (1)

1.2 Prediabetes

El comité de expertos de la OMS en 1965 utilizó el término de prediabetes aplicándolo en forma retrospectiva a individuos con diabetes diagnosticada. No es sino hasta el 27 de marzo del 2003, cuando la American Diabetes Association (ADA), en base a los resultados del Programa de Prevención de Diabetes, (DPP), toma una posición y propone una definición de la prediabetes: “Es un estado que precede al diagnóstico de Diabetes Tipo 2. Esta condición es común, está en aumento epidemiológico y se caracteriza por elevación en la concentración de glucosa en sangre arriba del valor de referencia sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes. Se puede identificar a través de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (Tolerancia a la Glucosa Alterada, TGA) o a través de la glucemia en ayunas (glucosa alterada de ayuno, GAA). La mayoría de las personas con cualquiera de las dos condiciones desarrollará diabetes dentro de un período de 10 años”. (38). Está asociada con un incremento en la mortalidad y morbilidad, por lo que se ajusta adecuadamente al concepto de enfermedad. La progresión de prediabetes a DM2 es variable en las poblaciones. (9). Si su nivel de glucosa sanguínea en ayunas está entre 100 y 125 mg/dl, determinamos que un paciente tiene prediabetes. (37).

Para la determinación de prediabetes se puede utilizar una de las 3 pruebas según se muestra en la tabla 1.

1. Glucosa en sangre en ayunas.
2. Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT).
3. Hemoglobina A1c (HbA1c).

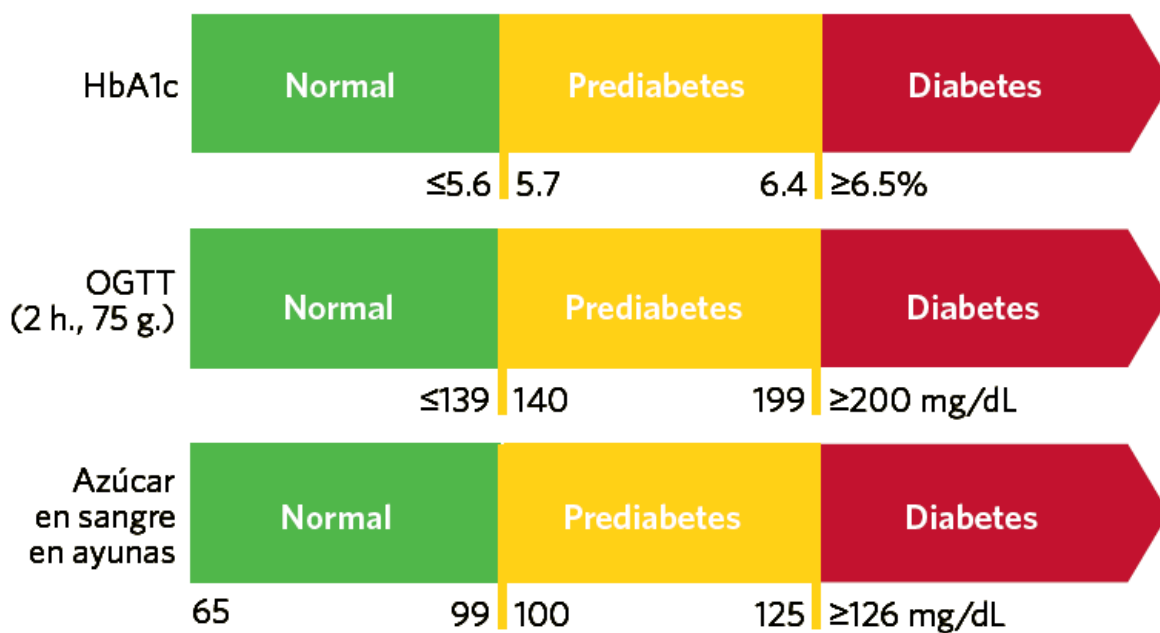


Tabla 1 Pruebas para determinación de prediabetes.⁽⁵⁾

1.3 Diabetes Mellitus Insulino dependiente: (DMID), o Tipo I:

Antes llamada diabetes infanto-juvenil (15-20 %

de los casos). Aparece en la infancia y adolescencia (edad máxima en aparecer 11-13 años), no está asociada con obesidad y a menudo se complica con cetoacidosis. La insulina en el plasma es baja o no detectable a menudo se presentan cambios patológicos en las células b (45). La Diabetes Tipo I es el resultado de la destrucción de las células b del páncreas, mediada por mecanismos autoinmunes, con la

consecuente deficiencia de insulina. La hiperglucemia no se presentará en el sujeto hasta que se haya perdido aproximadamente el 90% de la capacidad secretoria del páncreas. Los sujetos con déficits insulínicos requieren tratamiento con insulina para sobrevivir (7).

1.4 Diabetes Mellitus No Insulino Dependientes o tipo 2

La Diabetes Mellitus Tipo 2 se debe a una resistencia a la acción de la insulina y a un déficit relativo de la secreción de esta hormona. Por lo tanto, en fases iniciales, se genera una situación de hiperinsulinismo, y generalmente hiperglucemia. Durante el periodo asintomático es posible demostrar la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. (10).

3.- Minerales y elementos en el cuerpo humano

Microelemento u oligoelemento según la real academia de la lengua se define como: “todo elemento químico que es indispensable en pequeñas cantidades para completar el crecimiento y ciclo reproductivo en un ser vivo (plantas y animales)” La palabra oligoelementos está formada por oligo que proviene del griego y significa poco y la palabra elemento que significa principio químico o físico que entra en la composición de los cuerpos (19). Se han descrito aproximadamente 20 minerales esenciales para el hombre. Según las cantidades en que son necesarios y se encuentran en los tejidos corporales se distinguen tres grandes grupos:

Los Macroelementos o Macrominerales: que son los que el organismo necesita en mayor cantidad y se miden en gramos. Estos son: calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio, cloro, azufre

Los Microelementos o Microminerales: que se necesitan en menor cantidad y se miden en miligramos (milésimas de gramo): hierro, cinc, yodo, flúor, manganeso, cobre y cobalto.

Los Oligoelementos o Elementos Traza: que se precisan en cantidades pequeñísimas del orden de microgramos (millonésimas de gramo): Silicio, níquel, selenio, cromo, molibdeno y litio (24).

Diabetes Cobre, Zinc y Cromo

La relación entre la insulina y el zinc se conoce desde hace varias décadas. El zinc es importante para la síntesis, almacenamiento y secreción de insulina; la disminución en la concentración de zinc se asocia con una reducción en la secreción de insulina, con una resistencia tisular a la acción de esta hormona y, consecuentemente, con un incremento en la glucosa circulante. El efecto predominante sobre la

homeostasis del zinc en un estado de hiperglucemia es la hipocincemia, que puede ser el resultado de hipercincuria o de la disminución en la absorción gastrointestinal del zinc (15). El interés del cromo como un elemento nutricional que mejoraría el metabolismo de la glucosa, se remonta a los años cincuenta, cuando se sugirió que la levadura de cerveza contenía un Factor de Tolerancia a la Glucosa (GTF), que impedía el desarrollo de diabetes en animales de experimentación. Inicialmente, este factor se propuso como una forma activa de cromo trivalente que podía reducir sustancialmente los niveles de glucosa en plasma en ratones diabéticos (23) El cromo es un nutriente esencial que potencializa la acción de la insulina, por lo tanto, tiene influencia en el metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas; sin embargo el mecanismo exacto no se ha definido claramente. Se ha sugerido que podría utilizarse como complemento para facilitar la pérdida de peso y para mejorar el control de glucosa en sangre de las personas con diabetes tipo 2 (41). La carencia de cobre producirá un antagonismo en la actividad de zinc lo cual conduce a una posible diabetes. Pero de los tres el exceso de cobre es el más significativo ya que disminuye los niveles de zinc afectando síntesis de insulina, en conjunto los 3 metales mantienen en equilibrio la síntesis de insulina y evita alteraciones en la glucosa.

Metodología

Diseño y tipo de estudio: Se realizará el siguiente estudio:

Prospectivo, Descriptivo, Observacional y Analítico

UBICACIÓN ESPACIO-TIEMPO: Alumnos de la Escuela Secundaria Técnica No 25 “Felipe Santiago Xicoténcatl” que acepten participar en el estudio.

Marco muestra

Universo de trabajo: 289 Alumnos de la Escuela Secundaria Técnica No 25 “Felipe Santiago Xicoténcatl

Criterios de selección:

Criterios de inclusión: Alumnos que se presentaron a la toma de muestra bajo condiciones favorables

Criterios de exclusión: Alumnos que no se presentaron en la muestra



PARTE

Experimental

Este método describe la determinación del Cobre y el Zinc en el suero sanguíneo y el plasma.

Se tomaron 289 muestras durante cinco días a los alumnos de la SECUNDARIA TÉCNICA NO 25 "FELIPE SANTIAGO XICOTÉNCATL las cuales se les hizo el siguiente tratamiento, se llevaron a centrifugar en una centrifuga modelo C-600 a 3000 revoluciones por 5 min para llevar a cabo la separación del suero, y posteriormente se tomó 1 ml de suero sanguíneo y se le agrego 1 ml de agua desionizada y se mantuvieron en refrigeración hasta obtener el total de las muestras y finalmente se llevaron al análisis por absorción Atómica en el espectrofotómetro modelo Analiss 100 Perkin Elmer., tomando como blanco agua desionizada.

Para el análisis de estas muestras se prepararon los estándares de Cu, Zn, y Cr mediante los siguientes pasos.

- 1.- Solución patrón de 1000 ppm. A partir de esta, realizar las siguientes diluciones.
- 2.- Tomar 10 ml de la solución 1000 ppm, y colocarlo en un matraz de 100 ml y aforar con agua desionizada, para obtener un estándar de 100 ppm.
- 3.- Tomar una alícuota de 3ml del estándar de 100 ppm y colócalo en un matraz de 100 ml y aforar con agua desionizada, para obtener un estándar de 3 ppm. Para los estándares de 2 ppm y 1 ppm seguir la misma metodología, tomando la alícuota correspondiente.

Niveles normales de suero

Cu 0.7 – 1.4 mg/L; Zn 0.5 – 1.2 mg/L; Cr 0.02 – 0.05 mg/L

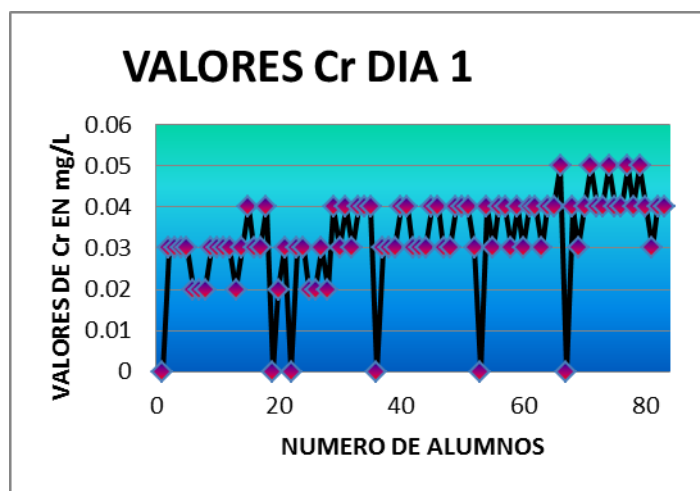
RESULTADOS

Para este estudio se en un total de 289 alumnos que aceptaron realizarse las pruebas bajo la carta de aceptación del consentimiento informado. Los datos obtenidos con el análisis de cobre, zinc y cromo se realizaron solamente en suero. Dichos resultados fueron evaluados por absorción atómica y los resultados son los siguientes: “De los alumnos que se les realizo las diferentes pruebas que fueron la Determinación de Cr, Cu y Zn se tuvieron los siguientes resultados como se demuestra en la TABLA 1:

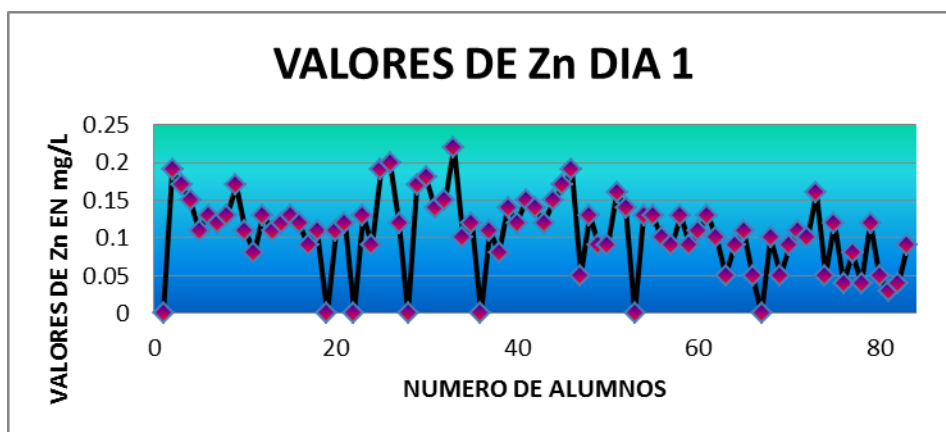
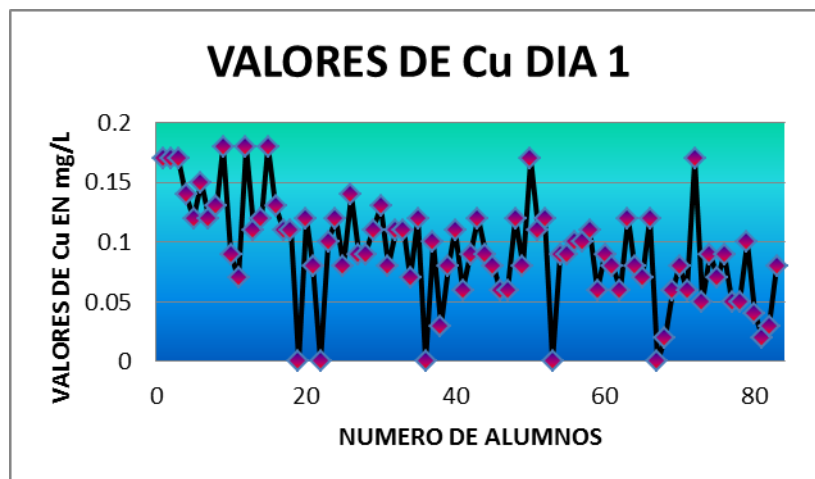
# JÓVENES	Cr (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)	# JÓVENES	Cr (mg/L)	Cu (mg/L)	Zn (mg/L)
1	0	0.17	0	43	0.03	0.12	0.12
2	0.03	0.17	0.19	44	0.03	0.09	0.15
3	0.03	0.17	0.17	45	0.04	0.08	0.17
4	0.03	0.14	0.15	46	0.04	0.06	0.19
5	0.03	0.12	0.11	47	0.03	0.06	0.05
6	0.02	0.15	0.13	48	0.03	0.12	0.13
7	0.02	0.12	0.12	49	0.04	0.08	0.09
8	0.02	0.13	0.13	50	0.04	0.17	0.09
9	0.03	0.18	0.17	51	0.04	0.11	0.16
10	0.03	0.09	0.11	52	0.03	0.12	0.14
11	0.03	0.07	0.08	53	0	0	0
12	0.03	0.18	0.13	54	0.04	0.09	0.13
13	0.02	0.11	0.11	55	0.03	0.09	0.13

14	0.03	0.12	0.12	56	0.04	0.1	0.1
15	0.04	0.18	0.13	57	0.04	0.1	0.09
16	0.03	0.13	0.12	58	0.03	0.11	0.13
17	0.03	0.11	0.09	59	0.04	0.06	0.09
18	0.04	0.11	0.11	60	0.03	0.09	0.11
19	0	0	0	61	0.04	0.08	0.13
20	0.02	0.12	0.11	62	0.04	0.06	0.1
21	0.03	0.08	0.12	63	0.03	0.12	0.05
22	0	0	0	64	0.04	0.08	0.09
23	0.03	0.1	0.13	65	0.04	0.07	0.11
24	0.03	0.12	0.09	66	0.05	0.12	0.05
25	0.02	0.08	0.19	67	0	0	0
26	0.02	0.14	0.2	68	0.04	0.02	0.1
27	0.03	0.09	0.12	69	0.03	0.06	0.05
28	0.02	0.09	0	70	0.04	0.08	0.09
29	0.04	0.11	0.17	71	0.05	0.06	0.11
30	0.03	0.13	0.18	72	0.04	0.17	0.1
31	0.04	0.08	0.14	73	0.04	0.05	0.16
32	0.03	0.11	0.15	74	0.05	0.09	0.05
33	0.04	0.11	0.22	75	0.04	0.07	0.12
34	0.04	0.07	0.1	76	0.04	0.09	0.04
35	0.04	0.12	0.12	77	0.05	0.05	0.08
36	0	0	0	78	0.04	0.05	0.04
37	0.03	0.1	0.11	79	0.05	0.1	0.12
38	0.03	0.03	0.08	80	0.04	0.04	0.05
39	0.03	0.08	0.14	81	0.03	0.02	0.03
40	0.04	0.11	0.12	82	0.04	0.03	0.04
41	0.04	0.06	0.15	83	0.04	0.08	0.09
42	0.03	0.09	0.14				

Tabla 1 Resultados de Cu, Cr y Zn del día 1



1.



Gráficas 1.- Resultados Cu, Cr y Zn del día

Las siguientes tablas y graficas muestran en promedio los resultados de los valores de Cu, Cr y Zn en todos los alumnos que se realizaron las pruebas en los 5 días de análisis

DIA	ALUMNOS
1	83

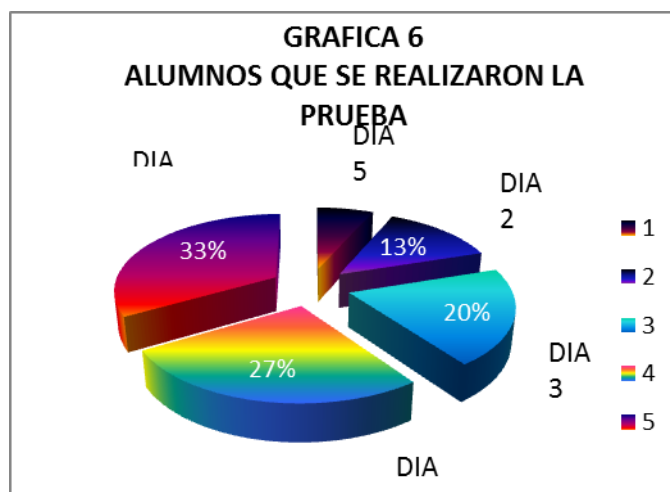
2	79
3	52
4	54
5	21

Tabla2. Cantidad de alumnos en cada día de muestreo

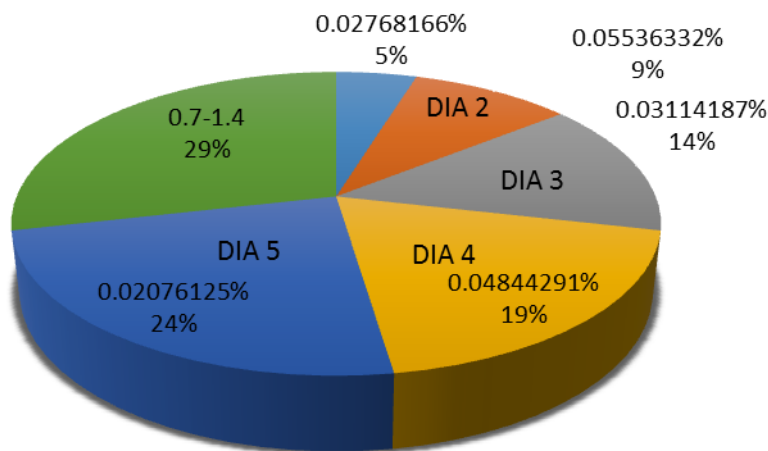
Gráfica 2. Se muestra cuantos alumnos se realizaron la prueba por día en la determinación de Cu, Cr y Zn

Cu	
1	0.01730104 mg/l
2	0.06228374 mg/l
3	0.01730104 mg/L
4	0.02076125 mg/L
5	0.01730104 mg/L
Valores normales	
6	0.02-0.05 mg/L

Tabla 2. Resultados disminuidos de Cu en los 5 días de muestreo



RESULTADOS DISMINUIDOS DE Cu



Grafica 3 se demuestra la concentración del ión Cu por los días de estudio mostrando las anomalías en la concentración con respecto al valor normal.

Zn	
0.08304498 mg/L	1
0.04152249 mg/L	2
0.02076125 mg/L	3
0.02768166 mg/L	4
0.03460208 mg/L	5
Valores normales	
0.5-1.2 mg/L	6

Tabla 3. Resultados disminuidos de Zn en los 5 días de muestreo

Grafica4 se muestra la concentración del ion Zn por los días de estudio mostrando los valores fuera del rango normal

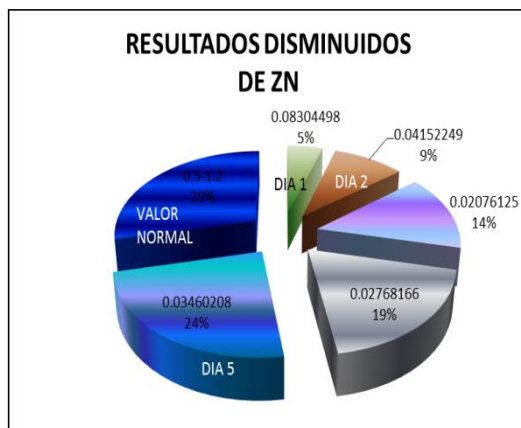
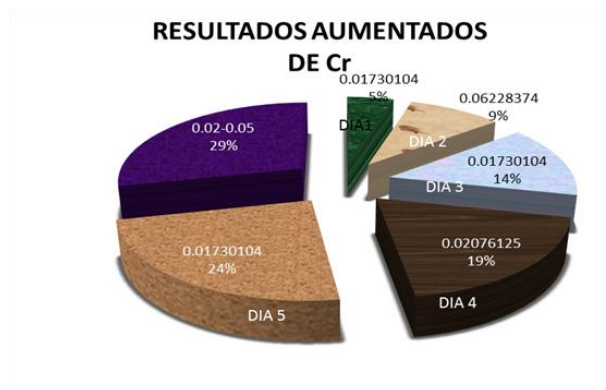


Tabla 4. Grafica 4 se muestra la concentración del ión Cr por los días de estudio mostrando los valores aumentados comparados con el valor normal.

Cr	
1	0.01730104 mg/L
2	0.06228374 mg/L
3	0.01730104 mg/L
4	0.02076125 mg/L
5	0.01730104 mg/L
6	0.02-0.05 mg/L



Cu	0.03667820%
Zn	0.041522492%
Cr	0.03667820%

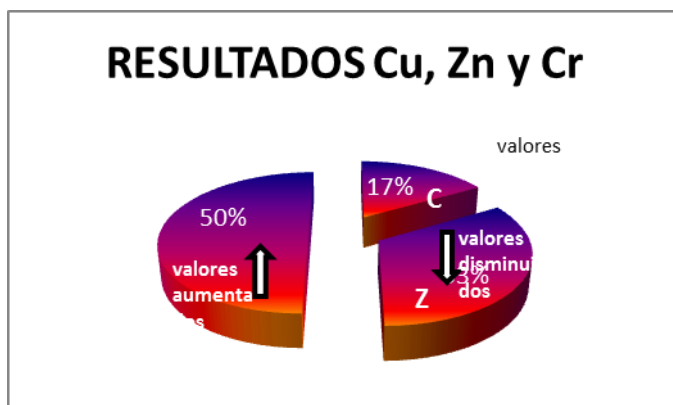


Tabla5 y Grafico 5 Resultados aumentados de Cr en los 5 días de muestreo

Discusión de resultados.

Con este estudio se analizaron los siguientes iones Zn, Cu y Cr sérico en alumnos que comprenden entre 11 a 15 años de la SEC.TÉCNICA NO 25 "FELIPE SANTIAGO XICOTÉNCATL con esto se demostró la posibilidad de detectar una posible diabetes tipo II a futuro para estos jóvenes, sabemos que una carencia de zinc va a producir que la síntesis de insulina disminuya y por lo tanto sea propenso a sufrir diabetes, al igual que el cromo su carencia producirá una alteración en la tolerancia de la glucosa, y la carencia de cobre efectuará un antagonismo en la actividad de zinc lo cual conduce a una posible diabetes. Al igual el exceso de zinc incrementa una posible anemia, el exceso de cromo puede ser un potente carcinógeno, pero de los tres el exceso de cobre es el más significativo ya que disminuye los niveles de zinc afectando síntesis de insulina, en conjunto los tres iones mantienen el equilibrio y evita alteraciones en la glucosa.

Los valores obtenidos no se encuentran mayores de los valores normales, es importante considerar mantener una continuidad en el estudio de estos alumnos en un futuro para ver que tanto pueden modificar sus resultados de glucosa e iones, y así poder detectar a tiempo una posible enfermedad, e incluso poder tratarla ahora que son jóvenes. Se propone un futuro análisis a los alumnos que no tuvieron valores significativos en el estudio. Que aunque fue corto nos proporcionó información importante acerca de estos iones que se han vuelto un tema de interés social para la gente con diabetes.

Como se muestran, la concentración de Cu da valores por debajo del valor normal, lo que se supone es debido por la parte fisiológica del joven que está en proceso de desarrollo y aunado por la deficiencia alimentaria. Como se demuestra en las gráficas número 8.

En la gráfica número 9 se demuestra los resultados de valores disminuidos del ión Zn en los alumnos en los 5 días de toma de muestra, la deficiencia de Zn causa una disminución en la síntesis de insulina así como su secreción, esta disminución es debido a la alimentación y al crecimiento de dichos alumnos

En la gráfica número 10 se demuestra un aumento en ión Cr lo cual es indicativo de una posible toxicidad, el aumento es debido a una ingesta de este ión por medio del agua o en alimentos que estén contaminados con Cr.

Conclusión.

- Se determinó Cr dándonos resultados incrementados con respecto al valor de referencia
- Se determinó Cu dándonos una disminución con respecto al valor de referencia
- Se realizó la determinación de Zn mostrando una disminución con respecto al valor de referencia
- Del total de las determinaciones se presume que con esto sería posible en un futuro sean candidatos a obtener la enfermedad diabetes tipo 2 si no se cuidan.
- Se determinó un aumento en Cr, con lo cual podríamos abrir otra línea de investigación para descartar una posible toxicidad en los jóvenes.

Bibliografía

- 1.- Dagoberto Álvarez Aldama, Yuliet Rodríguez Bebet. Historia de la Diabetes Mellitus (cronología). 2001. La Habana
- 2.- Alfonso Carbajal M. Antes de la insulina: Breve historia de la enfermedad del dulce. Rev. Control 1981; 3: 24-7
- 3.-Alexis Labhart. Clinical endocrinology. Theory and practice. Germany: Verlag Berlin Heidelberg; 1974: 1902
- 4.- Alonso S, González Weller D, Hardisoon de la Torre A, Reveret Girones C, Rubio Armendariz C, El Zinc: oligoelemento esencial. Área de Toxicología. Universidad de la Laguna. España. 2007. Pag 101
5. - American Diabetes Association. Standars of modial care in diabetes 2012. Diabetes Care.

- 6.-Ana Lilia Armendáriz A, Arturo Jiménez C, Montserrat Bacardí G. Evidencias del Efecto del Cromo en la Diabetes 2007. Pag 2-3.
- 7.- Ananías García C, Astrid Lorena R, Ciro Alfonso C, Dianney Clavijo G, Gregory Alfonso G, Miguel Ruiz, Omar Ramón M .Bases biológicas y patológicas humanas del metabolismo del cobre no 47.2006. Pag 56
- 8.-Anel Gómez García, Patricia Magaña G. Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la insulina. Revista médica del IMSS.Volumen 42, número 4, pag 350, agosto 2004
- 9.-Arellano, S., S.d.E, Hospital General, SSA., Diabetes mellitus en la práctica diaria, en Clasificación y Bases Fisiopatológicas. 2010
- 10.- Arteaga A. Maiz A., Olmos P. y Velasco N. Manual de Diabetes y Enfermedades Metabólicas. Depto. Nutrición, Diabetes y Metabolismo 1997.
- 11- Beatriz Mejía P, Joel Rodríguez S, Boletín de práctica médica efectiva, Instituto Nacional de Salud Pública, Agosto 2006, Pág. 1
- 12.- Carlos A Aguilar S, Gustavo Olaiz F, Juan Rauda, Rosalba Rojas, Salvador Villalpando. Diabetes Mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la encuesta Nacional de Salud 2000. 2007. Pag. 5332
- 13.- Carlos Canova, Edgar Díaz, Emmanuel Coloma, Rubén Cruzado, Omar Castañeda. Resistencia a la Insulina, Revista Peruana de Endocrinólogo y Metabolismo. 2002; 5:23-32
- 14.- Daniel Bunout. Vitaminas y Elementos traza 2008 pag 10-11
- 15.- Daniel López de R, Carlos Castillo D, daricela Diazgranados. El Zinc en la Salud Humana I. Junio 2010. Pag 235
- 16.-Daniel López de R, Carlos Castillo D, daricela Diazgranados. El Zinc en la Salud Humana-II, Junio 2010. Pag 242.
- 17.-Domingo Garcia S... Nosología y patología general. El pensamiento patológico. En: Laín Entralgo Pedro. Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Salvat editores, S.A, 1975, 144 -48
- 18, Federlin Konrad F. 75 años de la insulina: De los extractos pancreáticos a la ingeniería genética. Alemania: Hoechst Marion Rousel; 1999: 1-96
- 19.- Felipe IV 4-28014 Madrid (c) Real Academia Española, 2013.

- 20.- Gloria Rengel D, J. García, J. Ramírez, R. Parra, R. Infantes. Alteración en el metabolismo del cobre: enfermedad de menkes, 2008. Pag 1
- 21.- J. Gil Cebrión, R. Diaz-Alersi Rosety, Ma Jesús Coma, D. Gil Reló Principios de Urgencias, emergencias y cuidados críticos. Capital S.6 Complicaciones Agudas de la Diabetes Mellitus, el enfermo diabético ingresado en UCI.2010.
- 22.- Jorge L.R. Deficiencia de zinc y sus implicaciones funcionales. Salud pública de México / vol. 40, no.2, marzo-abril de 1998, pag 182.
- 23.- José Daniel C. El Cromo Artículo Informativo .2012 Pag 1.
- 24.- Lourdes Benak Sanch. Guía de nutrición y alimentación saludable. Valencia 2010
- 25.- L.T.A, Introducción a la Historia de la diabetes mellitus en la era pre-insulinica. 2007. Pag 10
- 26.-Mac Farlane Ia, Bliss M, Jackson JGL, Williams G. Diabetes in its historical and social context: The history of diabetes mellitus. En: Pickup IC, Williams G, editors.Textbook of diabetes. 2da. ed. Oxford: Black Well Science Ltd; 1997: 1.1.1-1.1.21
- 27, Maria C. Linder Ph D. Nutricion y metabolismo de los elementos traza. California State University. 2005
- 28.- Martha Lucia Gualtero R. Nelcy Peñaranda C. Maribel Posada S. Edelberto Gómez V. Cristina Callejas C. Mario Serrato H. Pilar Huertas A. Lo que usted debe saber sobre el plan obligatorio de salud pos-2. Marzo 2011. Pag 10.
- 29.- Martin Coronado-Malagon, I. Ivan Gómez- Vargas, Diego Espinoza- Peralta y Alejandro Arce- Salinas. Progresión de diabetes a diabetes mellitus tipo 2 en mexicanos. México D.F 2009. Pag 270.
- 30.- Mateo O De Acosta. Historia de la diabetes mellitus. En: De Acosta Mateo O. Diabetes Mellitus. La Habana: Ciencia y Técnica; 1971: 1-5
- 31.- Nancy Salaverria de S. Programa de educación para pacientes en tratamiento intensivo. Rev. ALAD 2003; 3(1): 14-5
- 32.- Nieves Abril D, J. Antonio Bárcena R, Emilio Fernández R, Aurora Galván C, Jesús Jorrín N, José Peinado P, Fermín Toribio Meléndez V, Isaac Túnez F. Espectrofometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de

