

11213 7



**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
MEDICAS Y DE NUTRICION  
SALVADOR ZUBIRAN**

NICOTINATO DE CROMO VS. PLACEBO EN  
INTOLERANCIA A LA GLUCOSA: ESTUDIO DOBLE  
CIEGO, ALEATORIO. REPORTE PRELIMINAR.

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**SUBESPECIALISTA EN NUTRIOLOGIA**  
**C L I N I C A**  
**P R E S E N T A :**  
**DRA. MARIA DE LOS ANGELES GONZALEZ FAGOAGA**

ASESOR: DR. ALBERTO ZUÑIGA

RESIDENTE EN NUTRIOLOGIA CLINICA, INCMNSZ  
ADSCRITO AL SERVICIO NUTRIOLOGIA CLINICA, INCMNSZ

2002



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Contenido

Prefacio	5	
1.0	Introducción	6-8
1.1	Antecedentes bioquímicos	6-8
1.2	Antecedentes clínicos	8-12
1.3	Ingestión de Cr en la dieta	12
2.0	Definición del problema	13
3.0	Justificación	13
4.0	Hipótesis	
4.1	Hipótesis de nulidad	14
4.2	Hipótesis alterna	14
5.0	Objetivos	
5.1	General	14
5.2	Específicos	14
6.0	Material y Métodos	
6.1	Cálculo del tamaño de la muestra	15
6.2	Mecanismo de asignación del tratamiento	15
6.3	Grupos	
6.3.1.	Grupo de tratamiento	16
6.3.2.	Grupo control	16
6.4	Duración del seguimiento individual	16
6.5	Descripción de los sujetos experimentales	16
6.6	Criterios de inclusión	16
6.7	Criterios de exclusión	17
6.8	Criterios de eliminación	17
6.9	Variables a medir	17
6.9.1	Variable principal	17
6.9.2	Variables secundarias	18
6.10	Frecuencia de las mediciones	19
6.11	Criterios de éxito y falla	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

6.11.1	Exito	19	
6.11.2	Criterios de Falla	19	
7.0	Estrategia de análisis estadístico	20-21	
8.0	Estudios de riesgo	21	
9.0	Beneficios esperados	21	
10.0	Riesgos potenciales	21-22	
11.0	Ponderación de riesgos contra beneficios	22	
12.0	Procedimientos a seguir en caso de que se presente alguno de los riesgos	22	22
13.0	Métodos de detección de eventos secundarios	23	
14.0	Medidas de seguridad para diagnóstico oportuno y prevención de eventos	23	23
15.0	Especificación de la manera en que serán observados los preceptos éticos.	23	23
16.0	Especificación de costos para pacientes	24	
17.0	Resultados	24-27	
18.0	Discusión	28-30	
19.0	Conclusiones	31-32	
20.0	Bibliografía	33-36	
21.0	Tablas	37-48	
22.0.	Figuras	49-59	
23.0	Apéndices	60-64	

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Glosario

<b>AC</b> Anchura de codo.	<b>i120.</b> Insulina 2 horas.
<b>ALP.</b> Fosfatasa alcalina.	<b>IG.</b> Intolerancia a la glucosa.
<b>ALT.</b> Alanino amino transferasa.	<b>IMC.</b> Indice de Masa Corporal.
<b>AST.</b> Aspartato amino transferasa.	<b>I</b> Interacción
<b>Box</b> Box's conservative epsilon	<b>i0</b> Insulina en ayunas
<b>BUN.</b> Nitrogeno Ureico	<b>Kcal.</b> Kilocalorías.
<b>Cel B</b> célula Beta	<b>LB.</b> Largo de brazo.
<b>CMB.</b> Circunferencia media de brazo.	<b>LDL.</b> Lipoproteína de baja densidad (Low Density Lipoprotein).
<b>CMP.</b> Circunferencia media de pierna.	<b>LMWCr.</b> Low Molecular Weight binding Chromium
<b>Cr.</b> Cromo.	<b>LP</b> Largo de pierna.
<b>CTOG.</b> Curva de tolerancia oral a la glucosa	<b>µg.</b> Microgramos
<b>DCA</b> Doble ciego aleatorio	<b>P.</b> Probabilidad
<b>DM.</b> Diabetes Mellitus.	<b>PB.</b> Panículo bicipital
<b>FGIR</b> fastin plasma insulin reasure	<b>PI.</b> Placebo.
<b>FTG.</b> Factor de tolerancia a la Glucosa.	<b>PP</b> Panículo de pierna
<b>g120.</b> Glucosa 2 horas.	<b>PSE.</b> Panículo subescapular
<b>G-G</b> Greenhouse-Geisser	<b>PT</b> Panículo tricipital
<b>GG</b> Greenhouse-Geisser epsilon	<b>PTP</b> Fosfotirosinfosfatasa membranal
<b>GL</b> grados de libertad	<b>Quicki:</b> Quantitative insulin sensitivity check index
<b>g0.</b> Glucosa en ayunas	<b>RR.</b> Riesgo Relativo.
<b>HDL.</b> Lipoproteína de alta densidad(high density lipoprotein).	<b>Tg</b> Triglicéridos
<b>H-F</b> Huynh-Feldt epsilon	
<b>HOMA</b> Homeostatic Model Assessment	
<b>HTA.</b> Hipertensión arterial.	

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**Dedicatoria**

A Dios Todopoderoso,

A mi esposo Rafael y a mi hija Marcela,

A mi madre María de lo Angeles,

A mi maestro y amigo Dr. Alberto Zúñiga.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Reconocimientos

Agradezco al Gobierno de México y a la Secretaría de Relaciones Exteriores por el apoyo financiero que se me otorgó del periodo comprendido de marzo del 2001 a marzo del 2002, y que hizo posible el que concluyera la subespecialidad en Nutriología Clínica.

Agradezco a mis maestros Dr. Alberto Pasquetti, Dr. Alberto Zúñiga, Dr. Guillermo Meléndez, por su asesoramiento y labor académico. Así mismo agradezco la colaboración y ayuda de el Dr. Francisco Javier Gómez Pérez y del Químico José Luis Silencio por su apoyo en el procesamiento de las pruebas de laboratorio.



## Prefacio

Durante una revisión bibliográfica asesorada por el Dr. Alberto Zúñiga, analizamos el artículo publicado por Richard Anderson en *Diabetes*, 1997, "Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes"(17). Me llamó la atención el que una dosis alta de cromo pudiera disminuir los niveles de glucosa, insulina, hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos. Tras una revisión de la literatura me encontré que había sustento para explorar la hipótesis. Me interesó entonces hacer un estudio clínico, metodológicamente bien llevado, que abordara este tema de tanta importancia, como es el hecho de que la mayoría de los sujetos con Intolerancia a la Glucosa (IG) progresan en una década hacia Diabetes Mellitus, en este momento considerada como una pandemia mundial, causante de alto porcentaje de morbi-mortalidad principalmente en los países latinoamericanos. Pregunté entonces al Dr. Zúñiga, mi asesor, sobre la factibilidad de realizar el estudio dentro del INCMNSZ. Pronto nos dimos cuenta que era factible, ya que las pruebas a realizar son de uso corriente en la institución, a excepción del Cr para lo que se requería una lámpara de cátodo hueco la cual no sería difícil conseguir. Enseguida nos entrevistamos con el Dr. Eduardo Zorrilla, director médico de MEDIX, distribuidores en México de una marca de nicotnato de cromo, quien no dudó en participar con nosotros en cuanto a la donación del material, fármaco y placebo, así como con la logística de la preparación, encapsulación y cegadura de acuerdo a sorteo. Fue una muy buena oportunidad aprovechar los recursos con los que cuenta el Instituto con y una gran experiencia. Sobre todo porque el trabajo se hizo con estricto apego metodológico y ético. requisitos importantes en el área de la Investigación Biomédica.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 1.0 Introducción

### 1.1 Antecedentes bioquímicos

El cromo (Cr) es un elemento traza indispensable para la vida, el cual se ha demostrado tiene un rol importante en el metabolismo de los hidratos de carbono ya que forma parte de un compuesto orgánico llamado Factor de tolerancia a la glucosa (FTG), el cual se piensa que actúa a nivel del receptor de insulina potencializando la acción de ésta a nivel celular. La estructura del FTG se cree está formada además de Cr por glicina, niacina y ácido glutámico, y su mecanismo de acción no se ha determinado con exactitud (1-3)

Fue en 1958 que Walter Mertz inició estudios de investigación en animales y observó que ratas con dietas carentes de Cr desarrollaron intolerancia a la glucosa y que posterior a la administración del elemento mejoraban la alteración metabólica (1,2). En las décadas siguientes se continuó la investigación en seres humanos con estudios que afirmaban que el Cr podría mejorar la tolerancia a la glucosa en humanos (1-3) y reportes aislados de pacientes que desarrollaron neuropatía periférica y resistencia a la insulina tras recibir alimentación parenteral prolongada carente de Cr, con dramática mejoría tras la reposición del metal (4 )

Actualmente se sabe que la absorción de Cr es muy pobre, lenta y dependiente de las reservas corporales del elemento las cuales a su vez dependen del contenido de Cr en una dieta determinada( 2,3 ). Se transporta unido a la albúmina y a la transferrina. Su excreción es principalmente urinaria y se sabe que en diabéticos la vida media de la excreción urinaria es más corta que en los que no tienen tal padecimiento (2,3).

Ha sido difícil determinar deficiencia de Cr y anteriormente se realizaba mediante una prueba terapéutica en sujetos intolerantes a la glucosa, dándose por deficientes aquellos que corregían la intolerancia a la glucosa (IG) luego de un curso oral de Cr. En la actualidad, se sabe que el Cr se libera normalmente luego de la ingesta de hidratos de carbono, mostrando una elevación definida y transitoria en el posprandio en comparación con los niveles preprandiales, lo que no sucede en los que presentan deficiencia, los cuales pueden ser intolerantes o no a los hidratos o diabéticos. Hoy se sabe también que el Cr se une a un complejo oligopéptido (LMWCr, low molecular weight binding Cr), la molécula candidata a ser la forma biológicamente activa del Cr, ya que es la única contenedora de Cr que ocurre naturalmente, y que

parece jugar un rol postreceptor en la conversión insulino-dependiente de glucosa a  $\text{CO}_2$  y lípidos (18)(Fig.1) . La purificación y caracterización de LMWCr se hizo por Davis y Vincent en 1996 (19), a partir de hígado bovino y en suficiente cantidad como para indentificarlo espectroscópicamente. Encontraron que el LMWCr contiene 4 iones de Cr por oligopéptido, que se van perdiendo con el tiempo y que con ello la molécula decae en actividad, lo que indica que la cantidad de Cr es importante. Asimismo, no contiene ácido nicotínico por lo que no es parte del FTG mencionado. Ya que la insulina actúa por una cascada de fosforilaciones y desfosforilaciones, el LMWCr pudiera tener un rol en regularlas; estudios cinéticos en adipocitos de rata han mostrado que activa la fosfotirosinofosfatasa membranal (PTP), directamente proporcional a la cantidad de LMWCr adicionada y a la cantidad de Cr. Por lo tanto si un individuo es deficiente en Cr la LMWCr pudiera no activar suficientemente la PTP y de ahí una menor potencia de la insulina, con el consiguiente defecto en la entrada de glucosa a la célula. En 1997 Davis y Vincent (20) reportaron que la adición de LMWCr de hígado bovino a adipocitos de rata *in vitro*, en presencia de insulina, produjo una concentración 3.5 a 8 veces de la actividad de tirosín cinasa. Esta amplificación sólo ocurrió en presencia de insulina, ya que al bloquear la unión de la insulina a su receptor eliminó la capacidad de LMWCr para elevar la cinasa. Otros experimentos han demostrado la incapacidad de la misma molécula sin metal, (metal-free apoLMWCr), así como otras apoLMW asociadas con otro metal para aumentar la tirosín cinasa sustancialmente. De hecho la actividad máxima observada es con 4 iones de Cr. Tratando de explicar lo anterior Davis y Vincent se apoyan en estudios que revelan que la concentración de Cr disminuye en respuesta al incremento a la insulina sérica, posiblemente debido a la captación del metal por las células insulino-dependientes, de tal manera que una holoLMWCr se formaría de las apoLMWCr normalmente presentes en dichas células. Tal parece pues que la insulina estimula la activación de LMWCr iniciando la recarga de las formas apo con Cr, y de ahí las formas holo son capaces de potenciar los efectos de la insulina. Yoshimoto en 1992 encontró, que la administración de Cr a ratas diabéticas resulta en aumento de la respuesta a la insulina sin cambio en el número de receptores a la insulina (21), lo que es consistente con el modo de acción propuesto. La falta relativa de Cr puede resultar en la incapacidad para generar suficientes cantidades de LMWCr funcionales en respuesta a la insulina, de tal forma que la tirosín cinasa del receptor o la PTP no son activadas a un grado óptimo y sucede la resistencia a la insulina.

## 1.2 Antecedentes clínicos

A la fecha se ha acumulado evidencia para la utilización del Cr en diversos problemas. obesidad, diabetes mellitus, aumento de la masa muscular, hiperlipidemia etc., con resultados alentadores pero controvertidos. En nuestro caso acentuaremos la reseña hacia el metabolismo de hidratos de carbono, motivo del presente estudio.

En 1977 Jeejeebhoy et al, reportan un caso de una paciente en alimentación parenteral total (APT) durante 5 años, que desarrolló en su tercer año un cuadro de pérdida de peso, intolerancia a la glucosa, neuropatía, dislipidemia y cociente respiratorio de 0.66 a pesar de altas dosis de insulina, con niveles séricos de Cr de 0.55 ng/mL (normal 4.9 a 9.5) y en cabello de 154 a 175 ng/g (normal > 500). Las alteraciones desaparecieron con la adición de 250 µg Cr/d durante 2 semanas y una dosis de sostén de 200µg de Cr (4).

En 1979 Freund et al reportó un caso similar luego de administrar a una paciente APT carente de Cr por un período de 5 meses posterior a la cual presenta IG y encefalopatía metabólica. La administración de Cr corrigió la IG y las manifestaciones neurológicas (1,2,8).

Brown en 1986 reportó una mujer de 63 años que desarrolló hiperglicemia y glucosuria posterior a varios meses de APT con 6 µg de Cr. Sin embargo niveles plasmáticos del metal se encontraron en 1/10 de los valores de referencia. Se administró Cr a dosis de 200 µg/d , con lo que resolvió la IG y el uso de insulina (1).

Gürson y colaboradores, en 1971, reportan un grupo de 14 niños con desnutrición proteico-marasmática severa, a quienes a su ingreso intrahospitalario se les administró 250 µg de Cloruro de Cr por vía oral se observó en 9 de éstos, posterior a una CTOG, un incremento en el porcentaje de depuración de glucosa por minuto  $1.71 \pm 0.72$  vs  $3.91 \pm 2.56$   $p < 0.01$ .

En 1978 Victoria J. K Liu estudió 27 mujeres, 12 con hiperglicemia por curva de tolerancia a la glucosa (CTOG) y 15 normales. Se midieron glucosa, insulina y Cr séricos. Luego se les administró levadura de cerveza con un contenido de 4 µg de Cr/d durante 3 meses. Se observó que en un 67% y en un 85% de la totalidad de pacientes disminuyeron la suma de glucosas e insulinas respectivamente tanto en ayunas como en la primera hora. En el 58% de

las hiperglicémicas se observó un descenso en la suma total de glucosas de un 7.7% y en el total de insulinas en un 35.4%. Aquí se reportó el concepto de RCR (relative chromium response), que es la proporción resultante de Cr sérico 1 hora posprandial/Cr sérico en ayunas; entre las mujeres normales el RCR pre suplementación fue de 107% y de 140% post, entre las hiperglicémicas fue de 81% pre y de 149% post. El incremento del RCR se asoció a disminución en los niveles de insulina y glicemia. Esto sugirió que: a) en respuesta a la carga de glucosa, los niveles de Cr caen en sujetos presumiblemente con deficiencia de Cr; 2) un bajo RCR indica un estatus de Cr pobre (6).

En un estudio doble ciego, cruzado al azar, de Cr inorgánico, levadura de cerveza con y sin Cr, versus placebo, todas las formas de Cr incrementaron el contenido de Cr en el cabello y las células rojas en 25%. En un subgrupo resistente a cetosis de estos enfermos se observó un incremento significativo de la insulina sérica posprandial en aquellos que recibieron la levadura con Cr. La glicemia en ayunas y la CTG no se alteraron significativamente en ninguno de los grupos (7)

Anderson y Polansky en 1983, estudiaron 76 voluntarios sanos con 200  $\mu\text{g}$  de cloruro de Cr vs. placebo en un diseño doble ciego, aleatorio, cruzado en periodos experimentales de 3 meses. Veinte de los 76 sujetos tenían glicemias  $> 100$  mg/dL a los 90 minutos de una carga oral de glucosa. La suplementación con Cr se asoció en los mencionados sujetos con una disminución a ese lapso de la glicemia de  $135 \pm 9$  a  $116 \pm 11$  mg/dL. En un subgrupo ( $n=35$ ) con glicemias a los 90 minutos menores que las de en ayunas, se produjo un incremento significativo:  $71 \pm 1$  a  $81 \pm 4$  mg/dl; en aquellos restantes con glicemias a los 90 minutos mayores que las de ayuno pero éstas menores a 100 mg/dl, no se observó ningún cambio. Esto sugirió que los efectos del Cr puedan ser detectables sólo en aquellos sujetos con probable deficiencia de Cr asociada con intolerancia a la glucosa (8)

Otro estudio controlado con placebo, doble ciego, conducido en 1983 por Uusitupa y col., con 200  $\mu\text{g}$  de Cr/d, por seis semanas, en 10 diabéticos tipo 2, mostró un incremento de 9 veces en el Cr urinario, lo que indicó un balance positivo de Cr. No hubo diferencias en la glucosa en ayunas ni en las CTG, sin embargo, la insulina a la hora mostró una disminución significativa:  $55 \pm 90$  vs.  $64 \pm 11$  para el grupo suplementado con Cr ( $p < 0.01$ ,  $t$  pareada) (9)

Offenbacher y cols. En 1985, reportan el efecto de Cr inorgánico en la CTG, lípidos plasmáticos y Cr sérico en un grupo de 23 ancianos sanos, bien nutridos, autónomos, que recibieron el metal en forma de levadura de cerveza (200µg/d, durante 10 semanas). No encontraron mejoría en ninguno de los parámetros, excepto en el Cr sérico que fue mayor en el grupo suplementado. Asimismo el Cr sérico no se incrementó durante las cargas en la CTG y no correlacionó con la glucosa sérica. Concluyeron que los ancianos sanos bien nutridos no tienen riesgo de deficiencia de Cr y que la edad per se no es un factor de riesgo para este problema (10)

En 1987 Urberg y Zemel dividieron 16 ancianos sanos en 3 grupos, a recibir diariamente durante 28 días: a) 200 µg de Cr, b) 100 mg de ácido nicotínico, c) 200 µg Cr + 100 mg de ácido nicotínico. No se afectó la glicemia en ayunas o la CTG con el Cr o el ácido nicotínico por separado, pero se observó una disminución del 15% en el área integrada de la glucosa y de 7% en la glicemia en ayunas cuando se combinaron el Cr y el ácido nicotínico. Lo que planteó un posible sinergismo entre ambas sustancias y llevó a reforzar la idea de que el FTG, que contiene niacina, es el posible mediador biológico del Cr (11)

El mismo autor, Urberg, reporta un año después, dos sujetos del estudio previo que tuvieron respuesta hipolipemiente importante: colesterol de 399 y 337, que disminuyeron a 280 y 260 mg/dl, respectivamente. El colesterol tendió a subir al suspender la suplementación con Cr y volvió a descender al reiniciarla (12)

R. Anderson en 1991 realizó un estudio experimental, prospectivo, controlado, aleatorio, doble ciego, cruzado, en el cual se diseñaron dietas bajas en Cr: 20 µg al día durante cuatro semanas, posteriormente se administraron 200 µg de Cr al día o placebo por cuatro semanas y luego la tableta opuesta por el mismo período. Se observó una disminución de las glicemias en la CTOG en los pacientes durante la administración del Cr en 11.6% a los 90 min. y en un 8.15% en la de 240 min. También presentaron una disminución de la insulina en un 26% y 25% respectivamente(13)

En una población Finlandesa (presumiblemente con la menor ingesta promedio de Cr,  $\pm 30 \mu\text{g}$  de Cr/d a nivel mundial), Uusitupa y colaboradores, en 1992, encontraron que en 26

ancianos con intolerancia a la glucosa, aleatorio, controlado con placebo, no encontraron ningún efecto en la CTG(14).

Abraham y cols. En 1992 estudiaron 76 pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y los trataron con 250  $\mu\text{g/d}$  de cloruro de Cr vs. placebo durante 7 a 16 meses (11 promedio). No hubo cambios en la glucosa y colesterol séricos, pero los triglicéridos fueron menores en el grupo de Cr:  $1.68 \pm 0.11$  vs.  $2.1 \pm 0.14$  mmol/l ( $p < 0.02$ ), y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementaron de  $0.94 \pm 0.05$  a  $1.14 \pm 0.07$  mmol/l ( $p < 0.005$ ) en el mismo grupo(15).

Un estudio aleatorio, doble ciego, en 26 adultos conducido por Wilson en 1995, reporta que el nicotinato de Cr (220  $\mu\text{g/Cr}$ ) produjo una disminución importante de la insulina inmunoreactiva en aquellos pacientes con niveles en ayunas iniciales mayores de 35 pmol/l (16)

R. Anderson en 1997, estudió por un período de cuatro meses, a 180 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, divididos en tres grupos de 60: 1) placebo, 2) 200  $\mu\text{g}$  de picolinato de Cr/d, 3) 1000  $\mu\text{g}$  de picolinato de Cr/d. Los niveles de hemoglobina glicosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ), mejoraron de  $8.5 \pm 0.2\%$ ,  $7.5 \pm 0.2\%$  y  $6.6 \pm 0.1\%$  respectivamente. Los niveles de glucosa en ayunas fueron menores en los pacientes con más altas dosis de Cr a los 4 meses: placebo  $8.8 \pm 0.3$  mmol/l Cr 1000  $\mu\text{g}$   $7.1 \pm 0.2$  mmol/l También la glicemia 2 h postprandial tuvo mejoría: placebo  $12.3 \pm 0.4$  mmol/l, Cr 1000  $\mu\text{g}$   $10.5 \pm 0.3$  mmol/l. Se observaron también disminución en niveles de insulina y discretamente en colesterol y lípidos séricos, en ambos grupos de dosis de Cr. La observación fue que los efectos benéficos del Cr pudieran ser contundentes a dosis por encima del ESADDI (Estimated safe and adequate daily dietary intake), que es de alrededor de 200  $\mu\text{g/}$  de Cr/d (17)

En suma, se ha acumulado evidencia controversial para que resulte imperativo y necesario continuar explorando la factibilidad de las aplicaciones del Cr en las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono

### 1.3 Antecedentes sobre la ingestión de Cr en la dieta

La ingesta diaria de Cr puede variar mucho dependiendo de las cantidades de diversos alimentos en la dieta. Las mejores fuentes de Cr son cereales, levadura de cerveza, pimienta negra, carne procesada. Por el contrario las carnes rojas, aves, pescado, lácteos, frutas y vegetales en general contienen muy bajas cantidades del metal (2,3).

Se ha encontrado en diversos estudios que altos porcentajes (22- 100%) de diversas poblaciones a nivel mundial consumen menos de 50  $\mu\text{g/d}$  de Cr (1). Anderson en 1985 evaluó el contenido de Cr en dietas autoseleccionadas para siete días. La ingesta media de 10 varones adultos fue de 33  $\mu\text{g/d}$  (SD= 22 - 48) y la de 22 mujeres fue de 25  $\mu\text{g/d}$  (SD= 13 - 36). Inclusive, se ha reportado que dietas por lo demás balanceadas, elaboradas por dietoterapeutas, son carentes en Cr: 16 $\mu\text{g}$  por 1000 Kcal (1) Existe pues, fuerte evidencia, que la ingestión de Cr se encuentra por debajo de lo recomendado

## 2.0 Definición del problema

Pese a que se han demostrado dos aspectos: a) que el Cr posee potencia la insulina en vivo, b) que en una proporción importante de los sujetos experimentales el Cr se ha asociado a impacto favorable en la CTG y los lípidos séricos; sigue existiendo la necesidad de aclarar aspectos relacionados con su mecanismo de acción, así como la de categorizar a los individuos que más probablemente puedan exhibir una respuesta a su suplementación, así como su posible potenciación con el ácido nicotínico y la dosis eficaz y segura.

## 3.0 Justificación

Haciendo a un lado la relevancia que la Diabetes Mellitus tiene per se, se cree que la IG, el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina juegan un papel oculto, pero determinante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, y han llegado a sugerir que una de las probables causas subyacente de esta "diabetes subclínica" es la deficiencia de Cr (22). Hay evidencia reciente de que la IG, es factor independiente de aterosclerosis y mortalidad, comparados con aquellos con tolerancia normal a la glucosa el riesgo relativo (RR) ajustado para todas las causas de muerte es mayor para los sujetos con diagnóstico de Diabetes Mellitus (RR=2.75, 95% IC=2.03-3.73), seguido por aquellos con diabetes no diagnosticada (RR=1.75, 95% IC=1.12-2.75) y adultos con IG (RR=1.32, 95% IC=1.00-1.74) (23), de hecho 1/3 de los pacientes que la exhiben IG acabarán por desarrollar diabetes mellitus, actualmente considerada pandemia mundial con cerca de 110 millones de casos sólo en 1994, 25% correspondiente a América, 13 millones a Latinoamérica (24).

Se ha sugerido que la deficiencia Cr puede ser causa de IG en ciertos pacientes, sería de gran importancia determinar que grupo de éstos mejoraría con la administración del elemento, ya que para la IG no existe un tratamiento médico específico

## 2.0 Definición del problema

Pese a que se han demostrado dos aspectos: a) que el Cr posee potencia la insulina en vivo, b) que en una proporción importante de los sujetos experimentales el Cr se ha asociado a impacto favorable en la CTG y los lípidos séricos; sigue existiendo la necesidad de aclarar aspectos relacionados con su mecanismo de acción, así como la de categorizar a los individuos que más probablemente puedan exhibir una respuesta a su suplementación, así como su posible potenciación con el ácido nicotínico y la dosis eficaz y segura.

## 3.0 Justificación

Haciendo a un lado la relevancia que la Diabetes Mellitus tiene per se, se cree que la IG, el hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina juegan un papel oculto, pero determinante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, y han llegado a sugerir que una de las probables causas subyacente de esta "diabetes subclínica" es la deficiencia de Cr (22). Hay evidencia reciente de que la IG, es factor independiente de aterosclerosis y mortalidad, comparados con aquellos con tolerancia normal a la glucosa el riesgo relativo (RR) ajustado para todas las causas de muerte es mayor para los sujetos con diagnóstico de Diabetes Mellitus (RR=2.75, 95% IC=2.03-3.73), seguido por aquellos con diabetes no diagnosticada (RR=1.75, 95% IC=1.12-2.75) y adultos con IG (RR=1.32, 95% IC=1.00-1.74) (23), de hecho 1/3 de los pacientes que la exhiben IG acabarán por desarrollar diabetes mellitus, actualmente considerada pandemia mundial con cerca de 110 millones de casos sólo en 1994, 25% correspondiente a América, 13 millones a Latinoamérica (24).

Se ha sugerido que la deficiencia Cr puede ser causa de IG en ciertos pacientes, sería de gran importancia determinar que grupo de éstos mejoraría con la administración del elemento, ya que para la IG no existe un tratamiento médico específico

## **4.0 Hipótesis**

### **4.1 Hipótesis de nulidad**

En humanos con diagnóstico de IG, la suplementación oral con nicotinato de Cr no se asocia a mejoría o reversión de la IG.

### **4.2 Hipótesis alterna**

En humanos con diagnóstico de IG la suplementación oral con nicotinato de Cr se asocia a mejoría o reversión de la IG.

## **5.0 Objetivos**

### **5.1 General**

Demostrar si el nicotinato de Cr suplementado por vía oral durante 4 meses, es capaz de disminuir las cifras de glucosa en la CTOG en un grupo de pacientes con IG.

### **5.2 Específicos**

**5.2.1** Asociar cambios consecuentes en los lípidos séricos.

**5.2.2** Detectar cambios antropométricos.

## **4.0 Hipótesis**

### **4.1 Hipótesis de nulidad**

En humanos con diagnóstico de IG, la suplementación oral con nicotinato de Cr no se asocia a mejoría o reversión de la IG.

### **4.2 Hipótesis alterna**

En humanos con diagnóstico de IG la suplementación oral con nicotinato de Cr se asocia a mejoría o reversión de la IG.

## **5.0 Objetivos**

### **5.1 General**

Demostrar si el nicotinato de Cr suplementado por vía oral durante 4 meses, es capaz de disminuir las cifras de glucosa en la CTOG en un grupo de pacientes con IG.

### **5.2 Específicos**

**5.2.1** Asociar cambios consecuentes en los lípidos séricos.

**5.2.2** Detectar cambios antropométricos.

## 6.0 Material y Métodos

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, de Marzo del 2001 a Enero del 2002.

### 6.1 Cálculo del tamaño de la muestra

En base a lo reportado por Doisy (25) con glicemias medias de  $178 \pm 8$  mg/dL antes de la suplementación con Cr vs  $132 \pm 5$  mg/dL después de la suplementación ( $p < 0.001$ ) consideramos apropiada una muestra que satisficiera diferencia de 10% del grupo control vs. placebo a la segunda hora de la CTG, además de cumplir con 90% de seguridad y 5% de significancia. Se tomó en cuenta para esto que los enfermos tuvieron una toma basal y 4 subsecuentes. La muestra que satisface estas premisas fue de 8 pacientes por grupo. Se aplicó para este fin el paquete estadístico Intercooled Stata 6.0 Stata Corporation 702 University Drive, East College Station, Texas 77840 USA. <http://www.stata.com> stata @ stata Com 800 STATA-PC 409-696-4600 409-696-4601 fax.

### 6.2 Mecanismo de asignación del tratamiento

Los pacientes fueron sorteados por el algoritmo de Moses-Oakford (33)

### 6.3 Grupos

#### 6.3.1 Grupo de tratamiento

Recibieron por vía oral, durante 4 meses, 4 cápsulas de Cromotex® con las siguientes características: el nicotinato que contiene Cromotex® forma parte del compuesto (no se agrega a la formulación del producto), el contenido del producto se tuvo que calcular con base en el peso molecular del dinicotinato de Cr que tiene 1 ión de Cr, 2 moléculas de nicotinato, 2 iones de hidroxilo. Además se tomaron en cuenta que la materia prima que se usa para Cromotex® tiene de 9 a 14% de Cr y 42 a 66% de ni-

cofinato. Durante la fabricación se ajustaron las cantidades para que el contenido correspondiera a la etiqueta, es decir 200 µg de Cr. Con base a estos datos se calculó un contenido teórico de nicotinato de 845 a 1,329 µg en cada cápsula de 2.0 mg de Cromotex® (Productos Medix, SA. CV. Calzada del Hueso No. 39, Col. Ejido Santa Ursula Coapa, Coyoacán, 04910, México DF. [www.medix.com](http://www.medix.com), e-mail [zorillahz@mexico.com](mailto:zorillahz@mexico.com), tel. 56771055, Fax. 5679565).

### **6.3.2 Grupo control**

Recibieron vía oral, durante 4 meses, 4 cápsulas al día, dos después del desayuno y dos después de cena conteniendo placebo, idénticas en aspecto y sabor a las del grupo de tratamiento

### **6.4 Duración del seguimiento individual**

Cuatro meses a partir de la asignación, período en el que se verían los efectos del

Cr y durante los cuales los pacientes tomaron las cápsulas

### **6.5 Descripción de los sujetos experimentales**

Humanos, de los dos géneros, mayores de 20 años, con diagnóstico de IG por CTOG según los actuales criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes ( 25,26)

### **6.6 Criterios de inclusión**

Pacientes con los criterios de inciso anterior, incluidos en la lista de CTOGs del laboratorio central de esta institución. Los pacientes fueron contactados por vía telefónica o personal e invitados a participar en el estudio. En caso de aceptar y una vez firmada la hoja de consentimiento informado se les realizó una nueva CTOG para confirmar su actual estatus como IG

## 6.7 Criterios de exclusión

- i Insuficiencia renal crónica: depuración de creatinina < 75 mL/min
- ii. Hepatopatía crónica, Child C.
- iii Embarazo o lactancia.
- iv Participación en otro estudio simultáneamente.

## 6.8 Criterios de eliminación

- i. Pacientes con incumplimiento en el tratamiento
- ii. Inasistencia a más de 2 citas
- iii Pacientes con incumplimiento del tratamiento: devolución mensual del 20% de las cápsulas.
- iv. Embarazo luego de iniciado el estudio.

## 6.9 Variables a medir

### 6.9.1. Variable principal

Curva de tolerancia oral a la glucosa de 2h: una muestra de glucosa en ayunas y otra a las 2 h, después de una carga oral de 75g de glucosa (25, 26). Las muestras se procesaron en un equipo Synchron CX5 Beckman-Coulter, con el método UV-Hexokinasa, tipo de reacción cinética 1

### 6.9.2. Variables secundarias

Todas las mediciones se realizaron en suero Todas los analitos se procesaron en un Synchron CX5 Beckman Coulter

- 1 La insulina se procesó en un equipo IMX systemel
- 2 Cr será procesado en horno de grafito con cátodo hueco de Cr Perkin Elmers
- 3 Triglicéridos: método enzimático (GPO-Trinder) reacción EP-2
- 4 Colesterol enzimático, tipo de reacción EP-2
- 5 Fracción HDL de colesterol: metodología homogénea reacción EP-2.
- 6 Fracción LDL de colesterol: se obtuvo mediante la fórmula:  
 $LDL = \text{Colesterol} - (\text{Triglicéridos}/5 + HDL)$ .
- 7 Creatinina: cinética-Jaffe, tipo de reacción cinética 2
- 8 Nitrógeno ureico: cinética-UV, tipo de reacción cinética 1.
- 9 Urea por cálculo matemático verificado por la máquina a partir del nitrógeno ureico.
- 10 Fosfatasa alcalina: metodología AACC, tipo reacción cinética-1
- 11 ALT y AST: *método de Henry, tipo de reacción cinética-1*
- 12 Antropometría: Talla y peso se midieron en una báscula Detecto Med Scales Se midieron 5 panículos adiposos: bicipital tricipital, inguinal, subescapular, y cara interna de la pierna, con plicómetro Lange, calibrado y estandarizado, por los métodos convencionales (27). Se medirán las circunferencias y la longitud de brazo, pierna con una cinta métrica flexible, plastificada.

## 6.10 Frecuencia de las mediciones

Se hicieron en 5 ocasiones:

- i. CTOG en tiempo cero, para toma de niveles basales de glucosa en CTOG, perfil de lípidos, Cr sérico, insulina, pruebas renales y hepáticas.
- ii. Cada mes durante 4 ocasiones a partir de tiempo 0, para la medición de todas las variables.

## 6.11 Criterios de éxito y falla

### 6.11.1 Éxito

Si los reportes acerca de los efectos del Cr sobre la glicemia a las 2 hr en la CTOG van desde una disminución de 7.8% hasta 54.2% (1,5,25), podemos decir que 25% de descenso es el punto medio no obstante exigente puesto que la mayoría de los reportes están alrededor del 10%. Ahora, si en teoría, la media de glicemia de ingreso a nuestro estudio sería de  $\pm 170$  mg/dL, una figura también promedio en la literatura, y que puede descender hasta el punto de corte para IG de 139 mg/dL (25), estaríamos hablando que el descenso del 18% define el éxito.

### 6.11.2 Falla

- i. Cuando la suma de las glicemias de las CTOG al 4º mes no fueran  $> 8\%$  del tiempo cero.
- ii. No difiriera el grupo de tratamiento significativamente de placebo
- iii. Aquellos pacientes que desarrollaron DM durante el estudio.

## 7.0. Estrategia de análisis estadístico

Se tomó como variable principal la glicemia a las 2h (g120), desde un principio la variable de éxito Se catalogaron como falla todas aquellas lecturas  $\geq$  a 7.7 mmol/dL, en cuyo caso se generó una variable independiente que se manejó como factor fijo La exploración de las hipótesis se hizo por Anova de mediciones repetidas para cada una de las variables, haciéndolas pasar por un modelo que constó, además de la variable dependiente y la independencia, de un término jerárquico, (sujetos grupos), un término de interacción (repeticiones\*grupos), de manera siguiente:

$$\text{Anova Var}_D \text{ Var}_I / \text{sujeto}[\text{grupos } r \text{ } r^* \text{ grupos, repeticiones}(r)$$

Donde:  $\text{Var}_D$  = variable dependiente (y)

$\text{Var}_I$  = factor o variable independiente (x).

r = factor para repeticiones (lecturas por mes).

La diagonal / indica que el término a la derecha debe ser usado como error para el de la izquierda, | denota la relación jerárquica; \* la interacción. La participación de la varianza en todos los modelos fue corroborado por medio de un paquete "wsanova, within subjects anova" (Ref). En cada modelo la esfericidad de los datos se probó por medio de epsilons de Greenhouse - Grisson, de Huyn-Feldt y conservadoras de Roy. Una vez identificadas las varianzas significativas, se procedió al análisis *post hoc* siempre por Anova simple con modificación de Bonferroni, y, en última instancia por pruebas t - de student, ocasionalmente Tukeys para confirmar, dada la n pequeña que manejo este reporte preliminar. Cuando fue pertinente, sobre todo cuando los coeficientes eran igual a cero, y, por lo tanto, desplazados del modelo, se probó modificar el término de la  $\text{var}_D$ , lo que general no dio resultado por lo que dicha variable fue siempre la de grupos. Las correlaciones se manejaron con Pearson, y modificaciones para los intervalos de confianza del 95% para los mismo coeficiente de correlación. Los resultados se expresaron en tablas, medidas, DE (IC del 95%) y las significancias no se redondearon sobre todo con miras a una interpretación clínica. Se utilizó el paquete estadístico STATA Intercooled versión 6, 1985-1999 (Stata Corporation, 702 University Dr East, College Station, TX 77840 USA (<http://www.stata.com>, 409-696-4600). (ref) Gleason JR. Within subjects (repeated

measures) ANOVA including between subjects factors: 1999 Stata Technical Bulletin 47:40-45 Reprinted in Stata Technical Bulletin Reprints Vol 8 pp 236-2433.

## 8.0 Estudios de riesgo

8.1 Se realizaron un total de 10 punciones requiriendo cada una 5 ml de sangre para un total de 50 ml.

8.2 La CTOG es una prueba utilizada para el diagnóstico de hipoglicemia reactiva, por lo que pudo ser un resultado esperado en los pacientes que padezcan el trastorno, sin embargo los pacientes fueron escogidos a partir de CTOG reportadas previamente en laboratorio con diagnóstico de IG, excluyéndose aquellas en que se reportara hipoglicemia y se tomaron medidas de acuerdo con la historia que el enfermo refirió durante aquella CTOG. Un investigador médico estuvo siempre presente durante las mediciones para dar seguridad y confianza a los pacientes.

8.3 Se realizaron un total de 5 mediciones antropométricas no dolorosas ni invasivas. El estudio no requiere ninguna medición riesgosa.

## 9.0 Beneficios esperados

Existe evidencia para sustentar que el Cr puede revertir la IG y las anomalías en el perfil de lípidos que con frecuencia la acompañan, en caso de comprobarse, el beneficio sería sustancial

## 10.0 Riesgos potenciales

El Cr trivalente encontrado en los suplementos y en los alimentos es considerado inocuo. La dosis de toxicidad establecida por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos es 350 veces por arriba del límite de lo estimado como seguro: 200  $\mu\text{g}/\text{d}$ . Estudios en ratas con dosis de 2000  $\mu\text{g}/\text{d}$  y hasta de 100mg/kg por un período de 24 semanas, no han mostrado toxicidad (1-3). Sin embargo, han sido reportados los casos de nefrotoxicidad con picolinato de cromo: uno en una mujer con dosis de 1200 a 2400  $\mu\text{g}/\text{d}$  por un período de 5 meses, en ella también se observó anemia, trombocitopenia,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

measures) ANOVA including between subjects factors: 1999 Stata Technical Bulletin 47:40-45 Reprinted in Stata Technical Bulletin Reprints Vol 8 pp 236-2433.

## 8.0 Estudios de riesgo

8.1 Se realizaron un total de 10 punciones requiriendo cada una 5 ml de sangre para un total de 50 ml.

8.2 La CTOG es una prueba utilizada para el diagnóstico de hipoglicemia reactiva, por lo que pudo ser un resultado esperado en los pacientes que padezcan el trastorno, sin embargo los pacientes fueron escogidos a partir de CTOG reportadas previamente en laboratorio con diagnóstico de IG, excluyéndose aquellas en que se reportara hipoglicemia y se tomaron medidas de acuerdo con la historia que el enfermo refirió durante aquella CTOG Un investigador médico estuvo siempre presente durante las mediciones para dar seguridad y confianza a los pacientes.

8.3 Se realizaron un total de 5 mediciones antropométricas no dolorosas ni invasivas. El estudio no requiere ninguna medición riesgosa.

## 9.0 Beneficios esperados

Existe evidencia para sustentar que el Cr puede revertir la IG y las anomalías en el perfil de lípidos que con frecuencia la acompañan, en caso de comprobarse, el beneficio sería sustancial

## 10.0 Riesgos potenciales

El Cr trivalente encontrado en los suplementos y en los alimentos es considerado inocuo. La dosis de toxicidad establecida por la Agencia de Protección Ambiental de los estados Unidos es 350 veces por arriba del límite de lo estimado como seguro: 200  $\mu\text{g}/\text{d}$ . Estudios en ratas con dosis de 2000  $\mu\text{g}/\text{d}$  y hasta de 100mg/kg por un período de 24 semanas, no han mostrado toxicidad (1-3). Sin embargo, han sido reportados los casos de nefrotoxicidad con picolinato de cromo: uno en una mujer con dosis de 1200 a 2400  $\mu\text{g}/\text{d}$  por un período de 5 meses, en ella también se observó anemia, trombocitopenia,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

measures) ANOVA including between subjects factors: 1999 Stata Technical Bulletin 47:40-45 Reprinted in Stata Technical Bulletin Reprints Vol 8 pp 236-2433.

## 8.0 Estudios de riesgo

8.1 Se realizaron un total de 10 punciones requiriendo cada una 5 ml de sangre para un total de 50 ml.

8.2 La CTOG es una prueba utilizada para el diagnóstico de hipoglicemia reactiva, por lo que pudo ser un resultado esperado en los pacientes que padezcan el trastorno, sin embargo los pacientes fueron escogidos a partir de CTOG reportadas previamente en laboratorio con diagnóstico de IG, excluyéndose aquellas en que se reportara hipoglicemia y se tomaron medidas de acuerdo con la historia que el enfermo refirió durante aquella CTOG Un investigador médico estuvo siempre presente durante las mediciones para dar seguridad y confianza a los pacientes.

8.3 Se realizaron un total de 5 mediciones antropométricas no dolorosas ni invasivas. El estudio no requiere ninguna medición riesgosa.

## 9.0 Beneficios esperados

Existe evidencia para sustentar que el Cr puede revertir la IG y las anomalías en el perfil de lípidos que con frecuencia la acompañan, en caso de comprobarse, el beneficio sería sustancial

## 10.0 Riesgos potenciales

El Cr trivalente encontrado en los suplementos y en los alimentos es considerado inocuo. La dosis de toxicidad establecida por la Agencia de Protección Ambiental de los estados Unidos es 350 veces por arriba del límite de lo estimado como seguro: 200  $\mu\text{g}/\text{d}$ . Estudios en ratas con dosis de 2000  $\mu\text{g}/\text{d}$  y hasta de 100mg/kg por un período de 24 semanas, no han mostrado toxicidad (1-3). Sin embargo, han sido reportados los casos de nefrotoxicidad con picolinato de cromo: uno en una mujer con dosis de 1200 a 2400  $\mu\text{g}/\text{d}$  por un período de 5 meses, en ella también se observó anemia, trombocitopenia,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

measures) ANOVA including between subjects factors: 1999 Stata Technical Bulletin 47:40-45 Reprinted in Stata Technical Bulletin Reprints Vol 8 pp 236-2433.

## 8.0 Estudios de riesgo

8.1 Se realizaron un total de 10 punciones requiriendo cada una 5 ml de sangre para un total de 50 ml.

8.2 La CTOG es una prueba utilizada para el diagnóstico de hipoglicemia reactiva, por lo que pudo ser un resultado esperado en los pacientes que padezcan el trastorno, sin embargo los pacientes fueron escogidos a partir de CTOG reportadas previamente en laboratorio con diagnóstico de IG, excluyéndose aquellas en que se reportara hipoglicemia y se tomaron medidas de acuerdo con la historia que el enfermo refirió durante aquella CTOG Un investigador médico estuvo siempre presente durante las mediciones para dar seguridad y confianza a los pacientes.

8.3 Se realizaron un total de 5 mediciones antropométricas no dolorosas ni invasivas. El estudio no requiere ninguna medición riesgosa.

## 9.0 Beneficios esperados

Existe evidencia para sustentar que el Cr puede revertir la IG y las anomalías en el perfil de lípidos que con frecuencia la acompañan, en caso de comprobarse, el beneficio sería sustancial

## 10.0 Riesgos potenciales

El Cr trivalente encontrado en los suplementos y en los alimentos es considerado inocuo. La dosis de toxicidad establecida por la Agencia de Protección Ambiental de los estados Unidos es 350 veces por arriba del límite de lo estimado como seguro: 200  $\mu\text{g}/\text{d}$ . Estudios en ratas con dosis de 2000  $\mu\text{g}/\text{d}$  y hasta de 100mg/kg por un período de 24 semanas, no han mostrado toxicidad (1-3). Sin embargo, han sido reportados los casos de nefrotoxicidad con picolinato de cromo: uno en una mujer con dosis de 1200 a 2400  $\mu\text{g}/\text{d}$  por un período de 5 meses, en ella también se observó anemia, trombocitopenia,

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

alteración de función hepática y renal, pérdida de peso, y nefritis intersticial (28) Otro caso de una mujer hipertensa, que estuvo automedicada con 600  $\mu\text{g/d}$  por 6 meses (29). Hay también el reporte de un caso de exantema pustuloso agudo en una mujer que tomaba dosis altas de Cr (30) Cabe mencionar que hasta el momento no se han reportado riesgos de la suplementación con nicotinato de Cr a dosis terapéuticas. Durante la administración de cualquier forma de Cr puede presentarse hipoglicemia y ganancia de peso inicial. Los pacientes fueron instruidos sobre la sintomatología y de los procedimientos a seguir en caso de que ésta se hubiese presentado.

### **11.0 Ponderación de riesgos contra beneficios**

Si bien se han reportado dos casos de nefrotoxicidad en humanos, en los estudios en los que se ha ensayado Cr versus placebo, ningún participante ha desarrollado toxicidad y por el contrario, la mayoría de ellos han sido beneficiados con la disminución en la glicemia, tanto en ayunas como a las 2 horas de la CTOG; en los niveles de insulina con una mayor sensibilidad de los tejidos periféricos a la hormona, y concomitante y directamente en los lípidos séricos

### **12.0 Procedimientos en caso de que se presente alguno de los riesgos**

**12.1** Se monitorizaron mensualmente pruebas de funcionamiento renal y hepático. De haberse presentado cambios desfavorables en dichas pruebas, se hubiese detenido la intervención.

**12.2** En caso de haberse presentado más de un caso con alteraciones atribuibles al Cr, se hubieran abierto los códigos y en caso de corresponder a Cr, se habría detenido el estudio.

### **13.0 Métodos de detección de eventos secundarios**

**13.1** Se llevó un registro de eventos secundarios para cada paciente, donde se reportarían efectos colaterales

alteración de función hepática y renal, pérdida de peso, y nefritis intersticial (28) Otro caso de una mujer hipertensa, que estuvo automedicada con 600  $\mu\text{g/d}$  por 6 meses (29). Hay también el reporte de un caso de exantema pustuloso agudo en una mujer que tomaba dosis altas de Cr (30) Cabe mencionar que hasta el momento no se han reportado riesgos de la suplementación con nicotinato de Cr a dosis terapéuticas. Durante la administración de cualquier forma de Cr puede presentarse hipoglicemia y ganancia de peso inicial. Los pacientes fueron instruidos sobre la sintomatología y de los procedimientos a seguir en caso de que ésta se hubiese presentado.

### **11.0 Ponderación de riesgos contra beneficios**

Si bien se han reportado dos casos de nefrotoxicidad en humanos, en los estudios en los que se ha ensayado Cr versus placebo, ningún participante ha desarrollado toxicidad y por el contrario, la mayoría de ellos han sido beneficiados con la disminución en la glicemia, tanto en ayunas como a las 2 horas de la CTOG; en los niveles de insulina con una mayor sensibilidad de los tejidos periféricos a la hormona, y concomitante y directamente en los lípidos séricos

### **12.0 Procedimientos en caso de que se presente alguno de los riesgos**

**12.1** Se monitorizaron mensualmente pruebas de funcionamiento renal y hepático. De haberse presentado cambios desfavorables en dichas pruebas, se hubiese detenido la intervención.

**12.2** En caso de haberse presentado más de un caso con alteraciones atribuibles al Cr, se hubieran abierto los códigos y en caso de corresponder a Cr, se habría detenido el estudio.

### **13.0 Métodos de detección de eventos secundarios**

**13.1** Se llevó un registro de eventos secundarios para cada paciente, donde se reportarían efectos colaterales

alteración de función hepática y renal, pérdida de peso, y nefritis intersticial (28) Otro caso de una mujer hipertensa, que estuvo automedicada con 600  $\mu\text{g/d}$  por 6 meses (29). Hay también el reporte de un caso de exantema pustuloso agudo en una mujer que tomaba dosis altas de Cr (30) Cabe mencionar que hasta el momento no se han reportado riesgos de la suplementación con nicotinato de Cr a dosis terapéuticas. Durante la administración de cualquier forma de Cr puede presentarse hipoglicemia y ganancia de peso inicial. Los pacientes fueron instruidos sobre la sintomatología y de los procedimientos a seguir en caso de que ésta se hubiese presentado.

### **11.0 Ponderación de riesgos contra beneficios**

Si bien se han reportado dos casos de nefrotoxicidad en humanos, en los estudios en los que se ha ensayado Cr versus placebo, ningún participante ha desarrollado toxicidad y por el contrario, la mayoría de ellos han sido beneficiados con la disminución en la glicemia, tanto en ayunas como a las 2 horas de la CTOG; en los niveles de insulina con una mayor sensibilidad de los tejidos periféricos a la hormona, y concomitante y directamente en los lípidos séricos

### **12.0 Procedimientos en caso de que se presente alguno de los riesgos**

**12.1** Se monitorizaron mensualmente pruebas de funcionamiento renal y hepático. De haberse presentado cambios desfavorables en dichas pruebas, se hubiese detenido la intervención.

**12.2** En caso de haberse presentado más de un caso con alteraciones atribuibles al Cr, se hubieran abierto los códigos y en caso de corresponder a Cr, se habría detenido el estudio.

### **13.0 Métodos de detección de eventos secundarios**

**13.1** Se llevó un registro de eventos secundarios para cada paciente, donde se reportarían efectos colaterales

alteración de función hepática y renal, pérdida de peso, y nefritis intersticial (28) Otro caso de una mujer hipertensa, que estuvo automedicada con 600  $\mu\text{g/d}$  por 6 meses (29). Hay también el reporte de un caso de exantema pustuloso agudo en una mujer que tomaba dosis altas de Cr (30) Cabe mencionar que hasta el momento no se han reportado riesgos de la suplementación con nicotinato de Cr a dosis terapéuticas. Durante la administración de cualquier forma de Cr puede presentarse hipoglicemia y ganancia de peso inicial. Los pacientes fueron instruidos sobre la sintomatología y de los procedimientos a seguir en caso de que ésta se hubiese presentado.

### **11.0 Ponderación de riesgos contra beneficios**

Si bien se han reportado dos casos de nefrotoxicidad en humanos, en los estudios en los que se ha ensayado Cr versus placebo, ningún participante ha desarrollado toxicidad y por el contrario, la mayoría de ellos han sido beneficiados con la disminución en la glicemia, tanto en ayunas como a las 2 horas de la CTOG; en los niveles de insulina con una mayor sensibilidad de los tejidos periféricos a la hormona, y concomitante y directamente en los lípidos séricos

### **12.0 Procedimientos en caso de que se presente alguno de los riesgos**

**12.1** Se monitorizaron mensualmente pruebas de funcionamiento renal y hepático. De haberse presentado cambios desfavorables en dichas pruebas, se hubiese detenido la intervención.

**12.2** En caso de haberse presentado más de un caso con alteraciones atribuibles al Cr, se hubieran abierto los códigos y en caso de corresponder a Cr, se habría detenido el estudio.

### **13.0 Métodos de detección de eventos secundarios**

**13.1** Se llevó un registro de eventos secundarios para cada paciente, donde se reportarían efectos colaterales

**13.2** Los pacientes fueron instruidos sobre los síntomas y signos de hipoglicemia. En caso de presentarse se les recomendó tomar un vaso de jugo de naranja-manzana, y que se nos comunicara o que acudiera a la institución.

**13.3** Pruebas mensuales de funcionamiento renal y hepático

**14.0 Medidas de seguridad para diagnóstico y prevención de dichos eventos**

**14.1** Registro de efectos secundarios por aparatos y sistemas .

**14.2** Registro de monitoreo de función hepática y renal.

**15.0 Especificación de la manera en que fueron observados los preceptos éticos**

**15.1** Ni el investigador principal, ni los asociados influyó o impuso al enfermo o a su familiar a que participara o continuara en el estudio.

**15.2** Ni la entrevista, ni los documentos de aprobación concernientes al estudio, incluyendo la forma de consentimiento informado, contenían lenguaje o redacción que hiciera que el sujeto o su representante legal renunciaran o parecieran renunciar a sus derechos legales, o que liberaran o parecieran liberar al investigador, la institución, los patrocinadores, sus asociados o agentes, de cualquier responsabilidad o negligencia.

**15.3** En todo momento se estuvo en condiciones de proveer al enfermo o a su representante legal, del tiempo y la información suficientes para inquirir acerca de los detalles del estudio y decidir si se participaba o se continuara. Todas las preguntas acerca del estudio fueron contestadas a satisfacción del sujeto o su representante legal.

**16.0 Especificación de los costos que la investigación generó para los sujetos en estudio.**

La presente investigación no representó costos para los sujetos de estudio. Tanto el nicotinato de Cr como todas las mediciones fueron gratuitas para los pacientes.

**13.2** Los pacientes fueron instruidos sobre los síntomas y signos de hipoglicemia. En caso de presentarse se les recomendó tomar un vaso de jugo de naranja-manzana, y que se nos comunicara o que acudiera a la institución.

**13.3** Pruebas mensuales de funcionamiento renal y hepático

**14.0 Medidas de seguridad para diagnóstico y prevención de dichos eventos**

**14.1** Registro de efectos secundarios por aparatos y sistemas .

**14.2** Registro de monitoreo de función hepática y renal.

**15.0 Especificación de la manera en que fueron observados los preceptos éticos**

**15.1** Ni el investigador principal, ni los asociados influyó o impuso al enfermo o a su familiar a que participara o continuara en el estudio.

**15.2** Ni la entrevista, ni los documentos de aprobación concernientes al estudio, incluyendo la forma de consentimiento informado, contenían lenguaje o redacción que hiciera que el sujeto o su representante legal renunciaran o parecieran renunciar a sus derechos legales, o que liberaran o parecieran liberar al investigador, la institución, los patrocinadores, sus asociados o agentes, de cualquier responsabilidad o negligencia.

**15.3** En todo momento se estuvo en condiciones de proveer al enfermo o a su representante legal, del tiempo y la información suficientes para inquirir acerca de los detalles del estudio y decidir si se participaba o se continuara. Todas las preguntas acerca del estudio fueron contestadas a satisfacción del sujeto o su representante legal.

**16.0 Especificación de los costos que la investigación generó para los sujetos en estudio.**

La presente investigación no representó costos para los sujetos de estudio. Tanto el nicotinato de Cr como todas las mediciones fueron gratuitas para los pacientes.

**13.2** Los pacientes fueron instruidos sobre los síntomas y signos de hipoglicemia. En caso de presentarse se les recomendó tomar un vaso de jugo de naranja-manzana, y que se nos comunicara o que acudiera a la institución.

**13.3** Pruebas mensuales de funcionamiento renal y hepático

**14.0 Medidas de seguridad para diagnóstico y prevención de dichos eventos**

**14.1** Registro de efectos secundarios por aparatos y sistemas .

**14.2** Registro de monitoreo de función hepática y renal.

**15.0 Especificación de la manera en que fueron observados los preceptos éticos**

**15.1** Ni el investigador principal, ni los asociados influyó o impuso al enfermo o a su familiar a que participara o continuara en el estudio.

**15.2** Ni la entrevista, ni los documentos de aprobación concernientes al estudio, incluyendo la forma de consentimiento informado, contenían lenguaje o redacción que hiciera que el sujeto o su representante legal renunciaran o parecieran renunciar a sus derechos legales, o que liberaran o parecieran liberar al investigador, la institución, los patrocinadores, sus asociados o agentes, de cualquier responsabilidad o negligencia.

**15.3** En todo momento se estuvo en condiciones de proveer al enfermo o a su representante legal, del tiempo y la información suficientes para inquirir acerca de los detalles del estudio y decidir si se participaba o se continuara. Todas las preguntas acerca del estudio fueron contestadas a satisfacción del sujeto o su representante legal.

**16.0 Especificación de los costos que la investigación generó para los sujetos en estudio.**

La presente investigación no representó costos para los sujetos de estudio. Tanto el nicotinato de Cr como todas las mediciones fueron gratuitas para los pacientes.

**13.2** Los pacientes fueron instruidos sobre los síntomas y signos de hipoglicemia. En caso de presentarse se les recomendó tomar un vaso de jugo de naranja-manzana, y que se nos comunicara o que acudiera a la institución.

**13.3** Pruebas mensuales de funcionamiento renal y hepático

**14.0 Medidas de seguridad para diagnóstico y prevención de dichos eventos**

**14.1** Registro de efectos secundarios por aparatos y sistemas .

**14.2** Registro de monitoreo de función hepática y renal.

**15.0 Especificación de la manera en que fueron observados los preceptos éticos**

**15.1** Ni el investigador principal, ni los asociados influyó o impuso al enfermo o a su familiar a que participara o continuara en el estudio.

**15.2** Ni la entrevista, ni los documentos de aprobación concernientes al estudio, incluyendo la forma de consentimiento informado, contenían lenguaje o redacción que hiciera que el sujeto o su representante legal renunciaran o parecieran renunciar a sus derechos legales, o que liberaran o parecieran liberar al investigador, la institución, los patrocinadores, sus asociados o agentes, de cualquier responsabilidad o negligencia.

**15.3** En todo momento se estuvo en condiciones de proveer al enfermo o a su representante legal, del tiempo y la información suficientes para inquirir acerca de los detalles del estudio y decidir si se participaba o se continuara. Todas las preguntas acerca del estudio fueron contestadas a satisfacción del sujeto o su representante legal.

**16.0 Especificación de los costos que la investigación generó para los sujetos en estudio.**

La presente investigación no representó costos para los sujetos de estudio. Tanto el nicotinato de Cr como todas las mediciones fueron gratuitas para los pacientes.

## 17. Resultados

### 17.1 Generales

De las CTOG registradas en el Laboratorio Central de enero a junio del 2000, 150 cumplían los criterios actuales de la ADA para IG (26). De la revisión de expedientes se obtuvo que 97 (65%), o vivían fuera de la ciudad o reúnan criterios de exclusión. Cincuenta y tres pacientes (35%) fueron invitados por teléfono a participar en el estudio, 51 aceptaron la entrevista. Excepto uno, todos firmaron la hoja de consentimiento informado. Tras nueva CTOG para verificar la IG, 11 mantuvieron el diagnóstico. De los 39 excluidos, 34 normalizaron la curva, 3 cumplieron criterios de diabetes y 2 presentaron hipoglicemia. (Fig 2).

Los pacientes se sortearon y ubicaron tomando como base el algoritmo de Moses, quedando 5 en el grupo de Cr (3m/3f) y 6 en el grupo PI (3 m/3f). La asistencia fue del 98%; la paciente no. 9 faltó a su 2ª visita por hallarse en el extranjero (en este caso los datos ausentes se manejaron como medias de los datos adyacentes). El monitoreo de los efectos adversos se hizo telefónicamente tres veces por semana y durante las visitas mensuales, un total de 54. Hubo queja de sabor desagradable del preparado de glucosa en 100% de los sujetos, y 45% reportaron náusea sin llegar al vómito. La paciente no. 11 presentó un episodio fugaz de ansiedad y temblor 8h después de la CTOG que no requirió intervención médica. Ningún otro paciente reportó síntomas ni sucesos durante todo el estudio. El % de adhesión al tratamiento para ambos grupos fue de 97%. De 5280 cápsulas entregadas, devolvieron 180, 53 en Cr y 127 en PI. Todos los pacientes convinieron en y afirmaron en cada visita el no haber hecho cambios en la dieta, actividad física o fármacos durante toda la investigación.

### Aspectos demográficos

En general ambos grupos fueron bastante similares, a excepción del promedio de edad,  $\approx 15$  años más jóvenes los de PI,  $P=0.0005$ . Las comorbilidades más frecuentes fueron dislipidemia (36%), hipotiroidismo (36%), e HTA (27%). Sin diferencias grupales, el IMC ( $\text{Kg}/\text{cm}^2$ ) fue  $>25$  en 82% de los pacientes y el índice cintura-cadera por arriba de los valores normales en 80%. En cuanto al síndrome metabólico (SM), se encontraba florido en ambos grupos con una diferencia de 1.3 componentes más en Cr (NS)(Tabla 1).

### Toxicidad

Hubo estabilidad en las pruebas de funcionamiento hepático y renal. Sólo la FA, normal siempre en ambos grupos, mostró un descenso de 15 mg/dl en PI, clínicamente llamativo ( $P=0.36$ )(Tabla 2).

### 17.2. Variables en estudio

En cuanto al efecto dentro de tratamiento, hubo pocos hallazgos, no así en cuanto al efecto entre tratamiento. Los resultados a continuación se expresan como  $M \pm SD$  (IC95%), y las correcciones son de Bonferroni.

#### g120 (mmol/l)

Nuestra variable principal, de partir en 8.8 en ambos grupos, al 4o. mes desciende a  $7.7 \pm 2.9$  (4.1 – 11.2) en Cr vs  $6.9 \pm 0.9$  (6 – 7.8) en PI (Tabla 3). Aunque no significativo, el descenso porcentual fue del 12.5% en Cr, y 21.6% en PI. El coeficiente en Cr fue de 6.6 vs. 6.2 para PI, la diferencia, 0.49 fue NS. El descenso llegó a ser significativo PI vs PI ya que la g120 del 4º mes, 6.9, fue la más baja de todo el estudio,  $P= 0.078$ (Tabla 4) En la comparación por bloques, el 2º fue diferente al 1º. y 3ero, superándolos en cerca de 2 mmol/l y alcanzando significancia clínica y estadística en este sentido. Asimismo resalta el descenso al 4º mes en todos los bloques, incluso en el segundo, con 2.3, 1.3 y 1.2 mmol/l respectivamente(Tabla 5). De acuerdo con el criterio de falla, se encontró un porcentaje más alto en Cr: 12/20, 54.5%, vs. 10/24, 44.5% PI (Pr Chi2 0.226)(Tabla 6, Fig 3)

#### g0 (mmol/l)

Los cambios en esta variable fueron muy discretos(Tabla7). El descenso en Cr fue de 1.7 % y en PI 5%. No obstante, los coeficientes, 5.4 en Cr vs. 4.95 en PI obtuvieron significancia,  $P=0.054$ ), debido a el sostenimiento durante casi todo el estudio de esa diferencia de casi 0.5 mmol/l, lo que se refleja en la Fig.4 en la separación de las medianas.

#### i0 ( $\mu U/ml$ )

Por dificultades logísticas, sólo se realizaron cuatro mediciones de insulina, i0 e i120 (inicial, 1º, 2º y 3er mes). Clínicamente, la i0 de arranque en el grupo de PI fue la menor de todas

$12 \pm 1$  (NS,  $P=0.09$ ). Las variaciones en ambas  $i0$  que llegan a los  $21 \mu\text{U/ml}$ , no son significativas, acaso clínicamente, ya que el coeficiente fue alrededor de  $12 \mu\text{U/ml}$ , tampoco significativo, debido a la gran dispersión de esta variable, con IC 95% con frecuencia muy negativos (Tabla 8, Fig. 5).

### **$i120 (\mu\text{U/ml})$**

Esta variable presentó grandes cambios, de hecho fue la variable donde se detectaron las diferencias dentro de tratamiento significativas en la 2ª mes, no obstante cierta pobreza de la interacción grupo-repetición ( $F 1.9$ ,  $P=0.16$ ). En esa 2ª visita, la  $i120$  fue de  $\approx 100$  para Cr vs  $55$  para PI ( $P=0.055$ ). El resto de la variación no fue significativa, ya que el coeficiente para Cr fue de  $105$  vs.  $103$  para PI. podría decirse la única F relevante de todos los resultados ( $3.83$ ,  $P=0.0247$ ), (Fig. 6)

### **Perfil de lípidos (mmol/l)**

En los tg el grupo PI arrancó con  $0.6 \text{ mmol/l}$ , ( $53.1 \text{ mg/dl}$ )  $>$  que en Cr,  $P= 0.021$ . Posteriormente no hay diferencia estadística, pese a que clínicamente se observa incremento porcentual del 22% en Cr hacia el final del estudio, mientras que en PI hay un decremento del 22%. El coeficiente del grupo de Cr fue  $224$  vs.  $69.3$  en PI,  $P=0.0005$ . (Tabla 10, Fig. 7).

En cuanto al colesterol hubo muy pocas modificaciones en ambos grupos un descenso de 9% en Cr en 1er mes (NS). La media total fue más alta en PI  $5.4 \pm 0.8$  vs.  $4.7 \pm 1$  en Cr (NS) (Tabla 11, Fig 8)

El colesterol HDL también tuvo pocos cambios. En el primer mes es más bajo en Cr,  $0.13 \text{ mmol/l}$  ( $5 \text{ mg/dl}$ ) ( $p=0.095$ ). Luego va mejorando gradualmente dentro del mismo en el transcurso de los 4 meses, presentando al final un ascenso del 5.3%  $p=NS$  con respecto a los iniciales, muy poco relevante contra la 1ª visita. (Tabla 12 Fig.9).

En colesterol LDL, desde un principio los grupos difirieron en poco menos de  $1 \text{ mmol/l}$ , posteriormente las variaciones, discretas, se dieron en el grupo de Cr, 11% en el 1er mes y otro de 4% al final, contrariamente el PI presenta ascenso de 4% en el 1er mes y de 8% en 2º Sin embargo, los valores de inicio y final no difieren para ambos grupos (Tabla 13, Fig.10).

En las evaluaciones de los panículos adiposos: bicipital, tricipital, subescapular, suprailiaco y de pierna, no presentaron diferencia estadísticamente significativa al evaluarlos por grupo, por mediciones repetidas, o por repeticiones-grupo.(Tabla 14) Sin embargo, se encontraron correlaciones de ciertos panículos adiposos con algunas variables, resaltando el panículo de pantorrilla vs. la g0,  $r=-0.60$  ( $P=0.00005$ ), y con tendencia a correlaciones igualmente negativas con otras variables de relevancia (Tabla 15 y 16, Fig 11).

Se exploraron los índices de resistencia a la insulina FGIR, HOMA, QUIKCI y función de célula beta, que reflejaron resistencia a la insulina en ambos grupos, relativamente mayor en PI, sin llegar a la significancia estadística. En este mismo tenor, la función de célula beta sugirió significancia clínica al ser 42% menor en el grupo de Cr:  $192 \pm 128$  vs PI  $330 \pm 468$  (NS)(Tabla 17).

Finalmente, los parámetros de esfericidad evaluados, Huynh-Feldt, Greenhouse-Geisser, y la epsilon conservadora de Box, mostraron, sobre todo G-G un tanto pobres,  $\approx 0.6$  para la mayoría de los modelos de ANOVA (Tabla 18)

## 18. Discusión

De las últimas tres décadas a la fecha ha crecido la investigación sobre el papel del Cr en el metabolismo de los hidratos de carbono. Las poblaciones han sido heterogéneas, desde sujetos con IG hasta diabéticos, y yendo del estudio experimental hasta el DCA

Los efectos del Cr en nuestra variable más importante, g120, no han sido paralelamente estudiados en la literatura ya que las CTOG reportadas son en su mayoría de 90 minutos. Uusitupa en 26 ancianos intolerantes, Cr 160 µg vs. PI por 6 meses, encontró una disminución de 8.6% para Cr vs. 7.6% para PI (NS)(14). Anderson, en 180 diabéticos tipo 2, controlados con placebo, encontró una disminución importante en la g120 con picolinato de Cr 1000 µg/d a los dos y cuatro meses ( $P= 0.05$ ). Sin embargo, su población fue tratada durante el estudio, y heterogéneamente: 92 con sulfonilureas, 76 con fenformina, 32 con medicina tradicional y 9 con insulina. En nuestro estudio decidimos la dosis de 800 µg, por ser intermedia entre la menor (200 µg) y la mayor (1000 µg) de las administradas, en vista de que la primera no modificó la g120 y la segunda se ha asociado con nefrotoxicidad en un caso reportado(28). El nicotinato se eligió por el probable sinergismo en el control de los lípidos séricos (11), y por ser el compuesto de menor toxicidad pues, contrario al picolinato, no se ha asociado a daño renal (32). También nos cuidamos de incluir pacientes bajo efectos de hipoglicemiantes. Hasta este momento, lo que llama la atención en nuestro estudio, es el descenso paralelo de la g120 en ambos grupos, si bien mayor para PI que para Cr (21.59% vs. 12.5%). Hemos atribuido esto a varios factores: a) las CTOG de reclutamiento se llevaron a cabo, con mismo método (enzimático) pero en diferente laboratorio. En este sentido tenemos el antecedente no oficial que los valores de las CTOG del laboratorio Central vs otros laboratorios de la institución son más altos, tal vez 5 a 20 mg/dl. Esto podría explicar la gran pérdida de sujetos que ocurrió en la fase de inclusión 34/50 (68%) solamente por normalización de la curva. b) La misma variabilidad de la CTOG, un defecto que se ha criticado siempre a este método, podría estar contando para que las curvas mejoraran en ambos grupos; c) un probable efecto estudio, es decir, que los enfermos se hayan esmerado de alguna forma, pese a no reconocerlo en las entrevistas, con cambios en la dieta y ejercicio para "ayudar a lo que fuera que estaban tomando". Esto es muy factible ya que la adhesión al estudio de ambos grupos fue poco menos que idónea.

En cuanto a la g0, Anderson en el estudio ya mencionado, encontró que 1000 µg/d de Cr por 4 meses la disminuía hasta en 20% ( $P= 0.05$ ) Uusitupa, por el contrario en un estudio controlado,

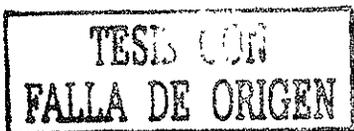
cruzado, en 10 diabéticos tipo 2, de Cloruro de Cr 200  $\mu\text{g}$  por seis semanas, la g0 no se modificó(9) Urberg en un estudio no controlado con 16 ancianos sanos evaluó la g0 en cloruro de Cr, ácido nicotínico y cloruro de Cr vs. ácido nicotínico por 28 días, reportó en éste último un descenso del 7% ( $p=0.05$ ) (11). En nuestro estudio no detectamos un efecto franco del Cr o el PI en la g0, pese a discretos descensos grupales (Cr 1.7% vs. PI 5.26%)

Respecto a la i0, Victoria Liu, en un estudio no controlado, 5g de levadura de cerveza (4 $\mu\text{g}$  de Cr/g) por tres meses en 27 mujeres: 12 "hiperglicémicas" y 15 con CTOG normales (según los criterios de Fajans y Conn's) halló cambios importantes entre las i0 pre y post-suplementación:  $27\pm 5$  vs  $13\pm 2$  ( $P=0.001$ )(6). Wilson evaluó la i0 en 26 jóvenes sanos. nicotinato de Cr 220  $\mu\text{g}$  vs. PI por 90 días. no encontrando mayores diferencias entre ambos grupos, sin embargo en el grupo de Cr, la i0 que estaba por arriba de 35 pmol/l tuvo un descenso importante después de la suplementación ( $p=0.03$ ) (16) Offenbacher realizó un estudio por 10 semanas con 23 ancianos sanos, los dividió en tres grupos 500mg de levadura de cerveza vs. cloruro de Cr 200  $\mu\text{g}$  vs. PI; la i0 no presentó variaciones entre los grupos ni en ninguna fase(10). En nuestro estudio la i0 virtualmente no se modificó.

Parece ser que, de ambos tiempos de insulina, la i120 no ha sido la mejor estudiada. Anderson en diabéticos tipo 2, encontró un descenso de 550 a 650 pmol/l a los 2 y 4 meses de 1000  $\mu\text{g}/\text{d}$  de Cr vs. PI ( $P=0.05$ ); no obstante, como ya lo hemos mencionado, los pacientes mantuvieron tratamiento que podría aumentar la sensibilidad a la insulina. En nuestro estudio es evidente que el grupo de Cr tiene picos más altos de insulina, y significativamente, y esto en forma aislada (2ª visita) ya que no hay tendencias francas en ambos grupos que los diferencien o que permitan, hasta el momento, distinguir un efecto de tratamiento

En nuestros estudios, no reportados en ninguno de los que hemos revisado, y, si bien fueron generados en base a modelos mínimos, los indicadores de resistencia FGIR, HOMA, QUICKI y celula beta, apuntan a que ambos grupos tuvieron resistencia similar a la insulina, lo que, en cuanto a celula beta, llama la atención la diferencia  $192\pm 128$ (128-155) en Cr vs.  $330\pm 468$  (11-549) en PI, con gran dispersión en éste último, lo que parece impedir la significancia ( $P=0.23$ ). Esto puede sugerir que los sujetos en el grupo PI en promedio tenían todavía mejor función que los de Cr, siendo capaces de responder incluso con picos grandes de insulina vs la glicemia pareada

Respecto al perfil lipídico, Abraham analizó el colesterol en 76 pacientes con enfermedad aterosclerótica, 25 de ellos eran diabéticos con hipoglicemiantes orales sin modificaciones durante el estudio y 51 controles con glicemia normal. Los sujetos dentro de ambos grupos fueron sorteados



para recibir cloruro de Cr 250 $\mu$ g vs. Pl. Los medicamentos hipolipemiantes no se modificaron durante el estudio. No se encontró diferencia en el colesterol entre los grupos (15). Uusitupa analizó el colesterol en 26 ancianos, Cr vs. Pl por seis meses, no encontrando diferencias (14). Wilson en un estudio Cr vs. Pl por 90 días, no encontró diferencias significativas en colesterol (16). En nuestro estudio hubo 4 pacientes con dislipidemia mixta y uno de ellos recibía hipolipemiantes previos al ingreso y la dosis se mantuvo igual. No se observó cambios en el colesterol entre las mediciones repetidas de la variable o entre grupos.

El colesterol HDL fue analizado por Roebuck en 72 pacientes que recibían betabloqueadores, se estudió Cr 600 $\mu$ g vs. Pl por 8 semanas, encontró una diferencia entre grupos de 0.15 mmol/L a favor de Cr ( $P=0.0$ )(31). Abraham estudió 76 pacientes, Cr vs. Pl encontrando que en el primero hubo un incremento de 25% en la última medición de HDL ( $P= 0.005$ )(15). En nuestro estudio el grupo de Cr inició más bajo que en Pl, y presentó un aumento del 8%, (0.5 mmol/l) al finalizar el estudio, lo que pudiera ser clínicamente relevante, sin embargo no alcanzó significancia ni entre ni dentro de tratamiento.

En varios estudios controlados (8,9,10) no se encontraron cambios en el colesterol LDL entre el grupo con Cr y el placebo. En nuestro estudio, en el grupo de Cr hay un descenso porcentual del 11% en el primer mes y del 4% en la última medición, aunque la diferencia es clínica, no alcanzó diferencia estadística.

En TG la mayor parte de estudios no han encontrado cambios significativos Cr vs. Pl (9,10,16). En nuestro estudio, los cambios cruzados de 22% que favorecen clínicamente a Pl, no son estadísticamente significativos, sobre todo dentro de tratamientos. En este aspecto sí llamó la atención la gran diferencia de coeficientes, 60 vs. 150 mmol/l también a favor de placebo, lo que nos lleva a reforzar la hipótesis del efecto estudio ya mencionado.

De los reportes aislados de efectos probables del Cr en la composición corporal, mucho se les ha tachado de poco serios. En nuestro caso no detectamos efecto del Cr o Pl en las mediciones antropométricas, eso sí, en cuanto al pániculo de pantorrilla correlacionó, al igual que otros pániculos, negativo con la g0, lo cual nos ha hecho lucubrar que esta población puede estar cursando con un estado hiperinsulinémico, como apuntan los datos de célula beta, y, como es reconocido, en el síndrome metabólico, muy pronunciado en nuestra población reclutada.

## 19. Conclusiones

- 1) En cuanto al método, se respetó 100% el diseño, y en ningún momento nos vimos obligados a una modificación. El sorteo y la cegadura se cumplieron a cabalidad. Todos los enfermos que entraron a su grupo, permanecieron en él. Se cumplió con el procedimiento de la CTOG con la técnica establecida por la ADA (25,26), y las variables principales, con excepción de la quinta medición de insulina, se obtuvieron en el tiempo establecido. Se obtuvo un grado de adhesión y asistencia muy aceptable. Hubo la intención, aunque controversial, de un análisis de *intención de tratar* en los sujetos excluidos, pero se frustró por pérdida de datos fuera de nuestro control. Hubo grandes dificultades logísticas que se han ido subsanando poco a poco. En este momento está en proceso el Cr sérico, lo que posiblemente podría dar más sustento a los datos.
  
- 2) Resulta, pese a la  $n$ , bastante obvio que la IG diagnosticada por CTOG puede tener gran variabilidad y que los enfermos pueden fluctuar entre la normalidad, la IG e incluso la diabetes, de una lectura a otra, al parecer con y sin tratamiento. Esto ya ha sido observado por otros investigadores.
  
- 3) Resulta además, bastante obvio que, al no haber demostrado cambios dentro de tratamiento en ninguna variable, excepto la 2ª visita en la i120 (un pico mayor para Cr) no hay bases para concluir nada de momento, excepto de que pudieran apuntar los datos a que ni el Cr ni el PI modifican el curso de una enfermedad que varía sustancialmente. Esto lo hacemos un poco apoyados en el 68% de pacientes que se perdieron, 34 de ellos, por normalización de la curva. Aquí resalta información pertinente para futuros proyectos, en especial los cruzados, que se han propuesto para investigaciones similares y que, por consiguiente, serían poco recomendables.
  
- 4) Por lo demás, enfrentamos un grupo de enfermos con SM florido, cosa que seguramente habrá sucedido en otros estudios y continuará en la fase que resta de éste. Sin embargo, es claro que los

enfermos en Cr diferían en edad, 15 años más viejos; en SM, 1.3 puntos más y en función de célula beta 139 puntos menos.

- 5) No sería aventurado afirmar que el polinicotinato de Cr es un compuesto muy bien tolerado, que no provocasíntomas adversos o colaterales, y tal vez, prácticamente atóxico.
  
- 6) Ya que se trata de un reporte preliminar, con 68.7% de la muestra proyectada, es obvio que caeríamos en un error tipo II de anticipar un rechazo de la hipótesis. Sin embargo, no deja de llamar la atención que, aunque dentro de tratamientos, el grupo PI cumple ya con los criterios de éxito proyectados.

## 20. Bibliografia

1. Mertz W: Chromium-an overview In Chromium in nutrition and metabolism/Developments in nutrition and Metabolism Symposium Vol. 2. Shapcott D & Hubert J eds. Elsevier/ North Holland Biomedical Press, Amsterdam, Netherlands 1979, p 1-14.
2. Solomons N W. "Chromium", in: Clinical Guide to parenteral micronutrition, Baumgartner, G ed. Lyphomed, 2<sup>nd</sup> ed 1991 Florida, US Chapter 11; 253-263.
3. Nielsen F.H. "Chromium" in: Modern Nutrition in health and disease, Shils M , Olson J & Shike M. eds, Lea and Febiger US, 8<sup>th</sup> ed 1994, chap14: 264-268
4. Jeejeebhoy KN et al Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term total parenteral nutrition Am J Clin Nutr 1977;30:531-538
5. Gürson CT, Saner G: Effect of chromium on glucose utilization in marasmic protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 1971;24:1313-1319.
6. Liu V.J.K., Morris, J.S.: Relative chromium responses as an indication of chromium status. Am J Clin Nutr 1978;972-976.
7. Rabinowitz MB et al Effect of chromium and yeast supplements on carbohydrate and lipid metabolism in diabetic men. Diabetes Care 1983;6:319-327.
8. Anderson RA et al: Chromium supplementation of human subjects: effects on glucose, insulin and lipid variables Metabolism 1983;32:894-899
9. Uusitupa IJ et al: Effect of inorganic chromium supplementation on glucose tolerance, insulin response , and serum lipids in noninsulin-dependent diabetics Am J Clin Nutr 1983;38:404-410.
10. Offenbacher EG et al The effects of inorganic chromium and brewer's yeast on glucose tolerance, plasma lipids and plasma chromium in elderly subjects Am J Clin Nutr 1985;42:454-461

11. Urberg M, Zemel MB Evidence for synergism between chromium and nicotinic acid in the control of glucose Tolerance in elderly humans. *Metabolism* 1987, 36 896-899
12. Urberg M, Benyi J, John R: Hypocholesterolemic effects of nicotinic acid and chromium supplementation. *J fam prac* 1988;27:603-606.
13. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ: Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. *Am J Clinl Nutr* 1991;54:909-916.
14. Uusitupa MI et al: Chromium supplementation in impaired glucose tolerance of elderly. effects on blood glucose, plasma insulin, C-peptide and lipid levels. *Br J Nut* 1992;68:209-216.
15. Abraham SA, Brooks BA, Eylath U: The effects of chromium supplementaton on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1992;41:768-771.
16. Wilson BE et al: Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:179-184.
17. Anderson RA et al.: Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1786-1791
18. Davis CM and Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosin kinase activity. *Biochemistry* 1997;36:4382-4385.
- 19 Davis CM and Vincent JB. Isolation and characterization of a biological active chromium oligopeptide from bovine liver. *Arch Biochem Biophys* 1997;339 335-343.
20. Davis CM, Sumrall KHm, Vincen JB. A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP). *Biochemistry* 1992;46 243-250.

21. Yoshimoto s, Sakamoto K, Wakabayashi I, Masui H. Effect of chromium administration on glucose tolerance in stroke-prone spontaneously hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes *Metabolism* 1992;41:636-642.
22. Foster D. Insulin resistance: a secret killer *N Engl J Med* 1989;320 733-734
23. Saydah SH, Eberhardt MS, Loria CM, Brancati FL: Subclinical states of glucose intolerance and the risk of death in the United States *Diabetes* 48 (suppl 1) abstract 68, 1999.
24. Canfield W: Chromium, glucose tolerance and serum cholesterol in adults In *Chromium in nutrition and metabolism/Developments in nutrition and Metabolism Symposium Vol. 2*. Shapcott D & Hubert J eds. Elsevier/ North Holland Biomedical Press, Amsterdam, Netherlands 1979, p 145-161.
25. Lobo PE, Urdaneta R, Ruiz M: Actualizaciones. In *Fundamentos de la nueva clasificación de Diabetes y de los criterios diagnósticos recomendados por el comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes*. Asociación Latinoamericana de Diabetes 1998, Vol. VI, No.1, p 11-17.
26. Knowler WC et al: The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of Diabetes *Diabetes Care* 2000;23:1108-1112.
27. Heymsfield SB, Tighe A, Wang ZM: Nutritional Assessment by antropometric and biochemical methods. In *Modern Nutrition in health and disease*. Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. Lea and Febiger 1994, 8<sup>th</sup> ed, Philadelphia, PA, chapter 51 812-841
28. Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, Mcgoldrick MD. Chromium picolinate toxicity. *J Ann Pharmacother* 1998;32:428-431.
29. Wasser WG, Feldman NS: Chronic renal failure after ingestion over-the-counter chromium picolinate. *Ann Intern Med* 1997;126:410.

30. Young PC, Turiansky GW, Bonner MW, Benson PM Acute generalized exanthematous pustulosis induced by chromium picolinate. *J Am Acad Dermatol* 1999;41 820-823
31. Roebach J, Jr., Khin Mae Hia, Chambless L, Fletcher R. Effects of Chromium Supplementation on Serum High-density lipoprotein cholesterol levels in men taking Beta-Blockers. *Ann Intern Med* 1991;115 917-923.
32. Wees Allen, A. Studies show chromium picolinate is dangerous, Update 2000 <http://www.andeweesaallen.com/dalra01.htm> (16/08/00)
33. Meinert, C., Tonascia, S. en *Clinical Trials, Design, conduct and analysis: Monographs in Epidemiology and Biostatics*, Oxford University Press, N.Y. 1986,8.96-101
34. Nijpels, G. Determinants for the progression from impaired glucose tolerance to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1998,2:8-13
35. Avila-Rosas, H., Evaluación del estado nutricional en *Nutriología Médica*, Casanueva, E, Kaufer Horwitz, M., Pérez-Lizaur, A, Arroyo, P., Editorial Panamericana, 1995, Sección III, 469-482.
36. Silfen, M. et al. Comparison of simple measures of insulin sensitivity in young girls with premature adrenarche: the fasting glucose to insulin ratio may be a simple and useful measure. *J of Clin Endocrinology and Metabolism*, 2001, 86:1-8
37. Katz, A. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in human *J of Clin Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85:1-12.
38. González, R. Arranz M.C., Perich P: Trastornos de la sensibilidad a la insulina y de la tolerancia a la glucosa en la diabetes inicial. *Rev Cubana de Endocrinología* 2000, 11(2) 69-77.

**21. Tablas**

Tabla 1 Características demográficas

Paciente	Bloque	Sexo	Edad	Comorbilidad	Tratamiento	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	ICC	CSM <sup>1</sup> (0-9)
Cromo 1	1	m	63	Diarrea crónica	Pepto bismol,	27	0.97	5
2	1	m	80	Hipotiroidismo, HTA, dislipidemia	Sinoplus, adalat, leofine	26	0.99	8
5	2	m	54	HTA, dislipidemia	Captopril, higrótón	33	1	9
7	2	f	60	Hipotiroidismo	Novofiral	35	0.88	4
9	3	f	29	Dislipidemia	No	23	0.73	4
n=5		3m/2f	57±17*			28.5±4	0.91±0.11	6±2.3
Placebo 3	1	m	52	Hipotiroidismo, Dislipidemia	Novofiral	29	0.94	4
4	1	m	41	No	No	29	0.94	6
6	2	f	37	HTA	Captopril	29	0.83	7
8	2	m	38	Miastenia gravis	No	34	1	4
10	3	f	56	Hipotiroidismo, Osteoporosis	Levotiroxina, Alendronato	28	0.9	5
11	3	f	27	No	No	22	0.8	2
n=6		3m/3f	42±10*			28±4	0.91±0.08	4.7±1.8
Total n= 11	3	6m/5f	50±14			28±4	0.91±0.08	5.0±2.0

\*P0 0005 Cr vs Placebo

<sup>1</sup>CSM=Componentes del Síndrome Metabólico (un componente por cada uno de los siguientes criterios): intolerancia a la glucosa en plasma en ayuno(<110 y <126mg/dl), glucosa 2h posprandial(140 y <200mg/dl); dislipidemia: triglicéridos >150mg/dl, HDL(hombres<40, mujeres<50mg/dl), LDL(100-159mg/dl),HTA: normal alto(130-139/85-89mm/Hg), etapas 1,2,3(140/90-99mm/Hg), circunferencia media de cintura(hombres>102cm, mujeres>88); porcentaje de grasa(hombres>20% mujeres>30% del peso total).



Tabla 2. Pruebas de funcionamiento renal y hepático

	Cromo		Placebo	
	Inicial	Intermedio	Inicial	Intermedio
Creatinina (mg/dl)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2
BUN (mg/dl)	13 ± 3	13 ± 2	14 ± 3	14 ± 3
Urea (mg/dl)	29 ± 7	28 ± 5	31 ± 7	31 ± 7
ALP* (mg/dl)	91 ± 35	92 ± 31	91 ± 21	83 ± 21
ALT (U/l)	34 ± 22	25 ± 10	36 ± 15	35 ± 15
AST (U/l)	37 ± 16	31 ± 11	29 ± 8	30 ± 8
Bilirrubina total (mg/dl)	1 ± 0.6	1 ± 0.5	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.2	0.08 ± 0.03	0.08 ± 0.03
			Final	Final
			0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2
			14 ± 2	15 ± 3
			30 ± 4	31 ± 6
			99 ± 26	76 ± 20
			22 ± 9	35 ± 14
			27 ± 10	30 ± 8
			1 ± 0.5	0.8 ± 0.2
			0.2 ± 0.2	0.07 ± 0.02

\*P= 0.36 Placebo inicial vs final

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Tabla 3 Variables principales al inicio y final del estudio

	Cromo n= 5		Placebo n= 6		F	P > f
	Inicio	Final	Inicio	Final		
Glicemia ayuno (mmol/l)	5.9 ± 0.8	5.8 ± 0.7	5.7 ± 0.5	5.4 ± 0.4	0.68	0.6093
Glicemia 2h (mmol/l)	8.8 ± 0.6	7.7 ± 2.9	8.8 ± 1.0	6.9 ± 0.9	0.67	0.6157
Triglicéridos (mmol/l)	1.9 ± 0.9	2.4 ± 1.2	2.5 ± 1.1	1.9 ± 0.8	1.56	0.2052
Colesterol (mmol/l)	4.7 ± 1.0	4.7 ± 1.0	5.3 ± 1.0	5.3 ± 1	0.50	0.7330
colesterol HDL (mmol/l)	0.95 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.01	0.4140
Colesterol LDL (mmol/l)	2.7 ± 0.6	2.6 ± 0.7	3.3 ± 0.6	3.3 ± 0.6	0.98	0.4296
Insulina ayuno (μU/ml)	21 ± 20	17 ± 6.0	12 ± 1	12 ± 4	0.43	0.7310
Insulina 2hr (μU/ml)	75 ± 41	74 ± 47	60 ± 44	101 ± 22	1.9	0.247

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Glicemia mes por mes a las 2h (mmol/l)

	Cromo n= 5		Placebo n= 6	
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%
Inicial	8.8 ± 0.6	8 - 9.5	*8.8 ± 1	7.7 - 9.9
1°	8.6 ± 1.6	6.6 - 10.6	8.1 ± 1.6	6.39 - 9.7
2°	9 ± 2	6 - 12	8 ± 2.3	5.6 - 10.4
3°	7.6 ± 2	4.9 - 10.2	8.5 ± 1.9	6.4 - 10.5
4°	7.7 ± 2.9	4.1 - 11.2	16.9 ± 0.9	6 - 7.8
Total	8.3 ± 1.9	7.5 - 9	8.1 ± 1.6	7.4 - 8.7

\*P= 0.028 Placebo inicial

†P= 0.078 Placebo 4°

Tabla 5. Glicemia a las 2h por bloques

	Bloques			Total
	1	2	3	
Inicial	*8.1 ± 0.2	*9.7 ± 0.6	†8.6 ± 0.5	8.8 ± 0.8
1°	7.9 ± 1.7	†9.6 ± 0.6	†7.1 ± 1.0	8.3 ± 1.5
2°	8.9 ± 2.8	9.4 ± 1.3	6.4 ± 1.3	8.4 ± 2.2
3°	7.5 ± 1.6	§9.9 ± 1.5	§6.3 ± 0.4	8 ± 2
4°	5.8 ± 1.5	8.6 ± 2.2	7.4 ± 1	7.3 ± 2
Total	7.6 ± 1.9	9.4 ± 1.3	7.2 ± 1.2	8.2 ± 1.8

\*P= 0.003 inicial Bloque 1 vs inicial Bloque 2

†P= 0.039 inicial Bloque 2 vs inicial Bloque 3

‡P= 0.083 1° Bloque 2 vs 1° Bloque 3

§P= 0.025 3° Bloque 2 vs 3° Bloque 3

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 6 Fallas (g120 &gt;7.7 mmol/l)

	Cromo		Placebo	
	n	%	n	%
Éxito	8	40	14	58.3*
Falla	12	60	10	41.7

\*P= 0.226

Tabla 7. Glicemia en ayunas mes por mes (mmol/l)

	Cromo		Placebo	
	n= 5		n= 6	
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%
Inicial	*5.9 ± 0.8	4.9 - 6.8	*†5.7 ± 0.5	5.2 - 6.2
1°	5.8 ± 0.6	5.2 - 6.6	5.7 ± 0.4	5.2 - 6.1
2°	5.9 ± 0.7	5 - 6.8	5.4 ± 0.6	4.9 - 6
3°	5.6 ± 0.6	4.8 - 6.4	5.4 ± 0.5	4.9 - 5.9
4°	5.8 ± 0.7	4.9 - 6.7	5.4 ± 0.3	5 - 5.7
Total	5.8 ± 0.6	5.6 - 6.1	5.5 ± 0.4	5.3 - 5.7

\*P= 0.054 Cromo inicial vs Placebo inicial

†P= 0.088 Placebo inicial vs Placebo 4°

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 8. Insulina en ayunas ( $\mu\text{U/ml}$ )

	Cromo n= 5		Placebo n= 6	
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%
Inicial	21 $\pm$ 20	-33 - 45	12 $\pm$ 1	11 - 14
1°	15 $\pm$ 5	8.9 - 22	21 $\pm$ 17	3 - 38
2°	20 $\pm$ 5	12 - 28	18 $\pm$ 7	9 - 26
3°	17 $\pm$ 6	7 - 27	12 $\pm$ 4	2 - 23
Total	18 $\pm$ 11		16 $\pm$ 10	

Tabla 9. Insulina a las 2h ( $\mu\text{U/ml}$ )

	Cromo n= 5		Placebo n= 6	
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%
Inicial	75 $\pm$ 41	25 - 125	60 $\pm$ 44	14 - 106
1°	62 $\pm$ 25	31 - 92	77 $\pm$ 13	63 - 91
2°	100 $\pm$ 64	-3 - 202	55 $\pm$ 36	10 - 100
3°	74 $\pm$ 47	-0.5 - 149	101 $\pm$ 22	47 - 154
Total	8 $\pm$ 43		70 $\pm$ 34	

\*P= 0.055 Cromo vs Placebo

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 10. Triglicéridos mes por mes (mmol/l)

	Cromo		Placebo	
	n= 5		n= 6	
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%
Inicial	11.9 ± 0.9	0.8 - 3.1	*2.5 ± 1.1	1.3 - 3.4
1°	2.2 ± 1.3	0.6 - 3.9	2 ± 1.1	0.9 - 3.1
2°	2.1 ± 1	0.9 - 3.3	2 ± 1.1	1 - 3.2
3°	2.3 ± 1.6	0.4 - 4.3	2.3 ± 1.2	1 - 3.5
4°	2.4 ± 1.2	0.9 - 3.9	1.9 ± 0.8	1 - 2.7
Total	2.2 ± 1.1	100 - 109	190 ± 89	96 - 102

\*P= 0.052 Placebo inicial

†P= 0.021 Cromo inicial vs Placebo inicial

Tabla 11 Colesterol mes por mes (mmol/l)

	Cromo		Placebo	
	n= 5		n= 6	
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%
Inicial	4.7 ± 0.98	3.5 - 6	5.3 ± 0.78	4.5 - 6
1°	4.3 ± 0.86	3.2 - 5	5.4 ± 0.92	4.4 - 6
2°	4.8 ± 1	3.5 - 6	5.5 ± 0.84	4.6 - 6
3°	4.8 ± 1.3	3.1 - 7	5.5 ± 1.1	4.3 - 7
4°	4.7 ± 0.95	3.5 - 6	5.3 ± 0.75	4.6 - 6
Total	4.7 ± 0.97	4.3 - 1	5.4 ± 0.83	5.1 - 6

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 12. HDL mes por mes (mmol/l)

	Cromo		Placebo	
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%
Inicial	0.95 ± 0.18	0.72 - 1.16	1.08 ± 0.23	0.82 - 1.34
1°	*0.93 ± 0.20	0.67 - 1.19	1.08 ± 0.25	0.80 - 1.34
2°	1.0 ± 0.18	0.80 - 1.26	1.13 ± 0.26	0.88 - 1.39
3°	1.0 ± 0.25	0.77 - 1.29	1.08 ± 0.18	0.90 - 1.26
4°	1.0 ± 0.23	0.75 - 1.37	1.08 ± 0.07	1.01 - 1.16
Total	1.0 ± 0.20	0.93 - 1.08	1.11 ± 0.20	1.03 - 1.16

\*P= 0.095 Cromo 1°

Tabla 13. LDL mes por mes (mmol/l)

	Cromo		Placebo	
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%
Inicial	2.66 ± 0.64	1.86 - 3.44	3.34 ± 0.64	2.66 - 4.04
1°	2.38 ± 0.51	1.73 - 3.00	3.47 ± 0.59	2.84 - 4.09
2°	3.00 ± 0.98	1.78 - 4.19	3.60 ± 0.98	2.56 - 4.63
3°	2.72 ± 0.80	1.73 - 3.73	3.34 ± 0.82	2.48 - 4.22
4°	2.56 ± 0.67	1.70 - 3.41	3.34 ± 0.56	2.74 - 3.93
Total	2.66 ± 0.69	2.38 - 2.95	3.41 ± 0.69	3.16 - 3.67

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 14. Mediciones Antropométricas

	Cromo		Placebo		$r^2$	F	P
	M DE	IC 95%	M DE	IC 95%			
Pliegue bicipital (mm)	11 ± 6	8.1 - 14	12 ± 7	9.4 - 15	0.86	1.1	0.370
Pliegue tricpital (mm)	19 ± 6	16.3 - 21	20 ± 5	18 - 22	0.86	0.1	0.982
Pliegue subescapular (mm)	25 ± 7	22 - 28	25 ± 6	23 - 27	0.88	1.9	0.127
Pliegue suprailiaco (mm)	22 ± 8	19 - 26	27 ± 8	24 - 30	0.87	0.6	0.697
Pliegue de pierna (mm)	12 ± 6	10 - 15	12 ± 5	10 - 14	0.87	0.1	0.986
CMB* (cm)	33 ± 3	32 - 34	33 ± 4	31 - 34	0.93	2.0	0.106
Peso (kg(kg))	79 ± 10	75 - 83	76 ± 18	69 - 82	0.98	0.5	0.761
Masa grasa (%)	33 ± 7	31 - 36	33 ± 4	31 - 35	0.95	0.2	0.927
Masa magra (%)	67 ± 7	49 - 56	67 ± 4	46 - 56	0.98	0.3	0.872

\*CMB= Circunferencia media de brazo

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 15. Correlación de las mediciones antropométricas

	Pb	Pt	Pp	Pse	Psi	IMC
Pt	0.71 a					
Pp	0.80 a	0.62 c				
Pse	0.78 a	0.73 a	0.53 d			
Psi	0.80 a	0.65 a	0.73 a	0.74 a		
IMC	0.49 b			0.69 a	0.59 e	
ICC						0.75 a
g0			-0.6041 c			

Pt=panículo tricpital, Pp=Panículo de pierna, Pse=Panículo subescapular  
 Psi=panículo suprailíaco, IMC=Índice de masa corporal, ICC=índice cintura-ca-  
 dera, g0=glicemia en ayunas. Significancias (P=): a=0.00005, b=0.02, c=0.0001  
 d=0.004, e=0.0003.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Tabla 16. Correlación de las mediciones antropométricas

	Pb	Pp	Psi	IMC	ICC
g120si				0.51 b	
TG	-0.49 a	-0.50 c			
Colesterol		-0.47 d			
HDL	0.51 b	0.65 e	0.54 f		
LDL					0.54 f

Pt=panículo tricipital, Pp=Panículo de pierna, Pse=Panículo subescapular, Psi=panículo suprailíaco, IMC=Índice de masa corporal, ICC=índice cintura-cadera, g0=glucemia en ayunas. Significancias (P=): a=0.02, b=0.001, c=0.01, d=0.03, e=0.00001, f=0.003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 17. Indicadores de resistencia a la insulina\*

	Cromo		Placebo	
	M	DE	M	DE
FGIR	7.6	± 6.9	6.6	± 3.9
HOMA	5.6	± 4.2	8.7	± 1.4
QUICKY	0.22	± 0.4	0.22	± 0.4
C. Beta	192	± 2.0	330	± 468

\*NS

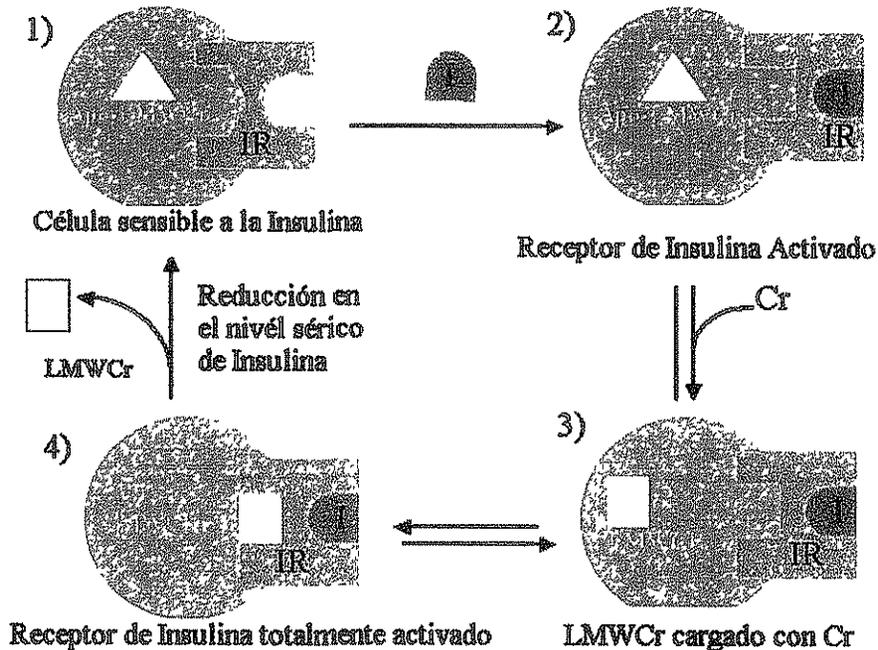
Tabla 18. Esfericidad

Variable	I	GL	F	Regular	H-F	G-G	Box	G-G Epsilon
g120	b*r	8	1.34	0.26	0.26	0.28	0.31	0.66
g0	r*g	4	0.68	0.61	0.57	0.52		0.50
l0	g*r	3	0.43	0.73	0.69	0.64	0.53	0.60
i120	g*r	3	1.9	0.227	0.218	0.34	0.45	0.67
Colesterol H	r*g	4	0.50	0.73	0.73	0.67		0.71
Hd HDL LD	r*g	4	1.01	0.41	0.41	0.39		0.57
LDL TG	r*g	4	0.98	0.43	0.42	0.40		0.55
TGTG	r*g	4	1.56	0.21	0.21	0.23		0.64

I=Interacción, GL=Grados de libertad, H-F=Huynh-Feldt epsilon, G-G=Greenhouse-Geisser, Box=Box's conservative epsilon, GG-epsilon=Greenhouse-Geisser epsilon

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## 22. Figuras



Fig(1). Modelo Propuesto para el efecto del cromo sobre la acción de la insulina

- 1) La forma inactiva del receptor de insulina (IR) es convertido a la forma activa al unir la insulina.
- 2) Al unirse la insulina con su receptor estimula el movimiento de cromo (Cr) hacia adentro de la célula lo que resulta, en la unión del cromo con la apo- LMWCr (una forma de LMWCr que carece de cromo)  
LMWCr= low molecular weight chromium-binding substance.
- 3) Una vez unida al cromo, la LMWCr se une al receptor de insulina e incrementa su actividad. La capacidad de la LMWCr para activar el receptor de insulina depende de su contenido de cromo
- 4) Cuando los niveles de insulina caen debido a la normalización de la glicemia el LMWCr puede ser liberado de la célula y terminar su efecto(18).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

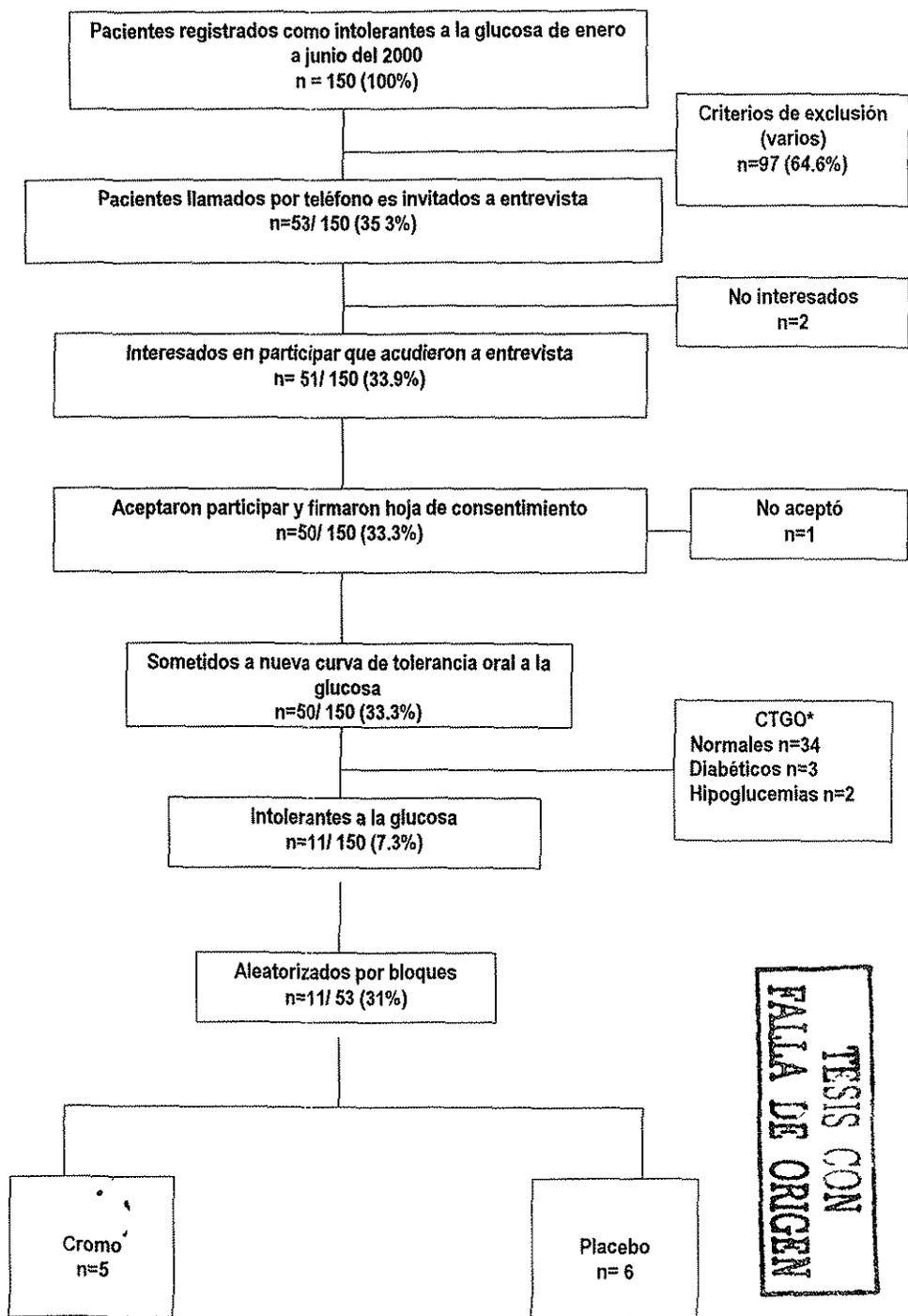


Fig.2 Flujoograma

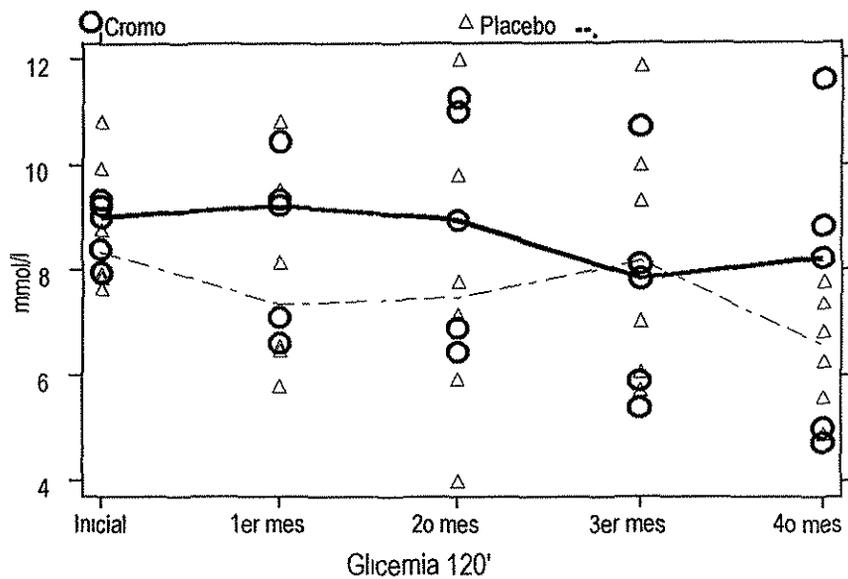


Fig 3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

□

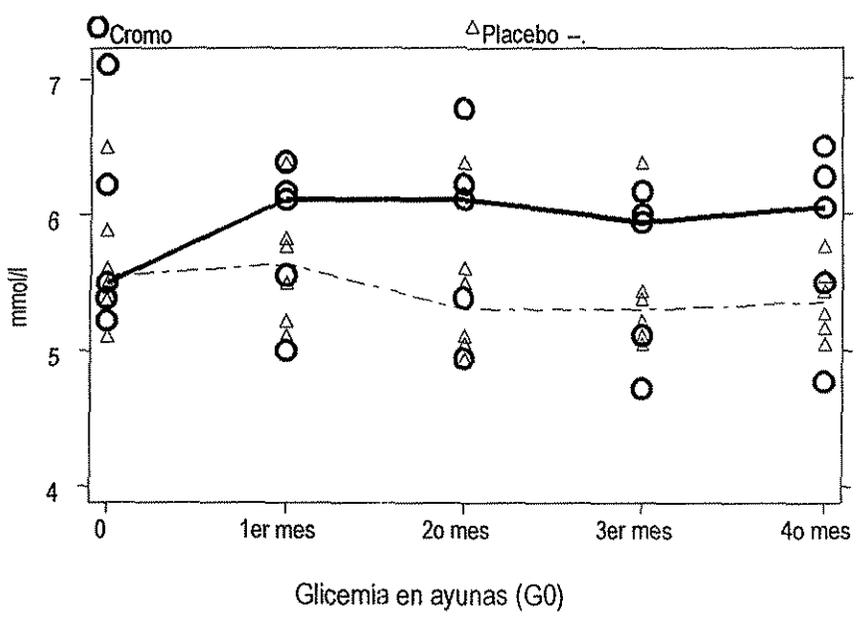


Fig 4

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

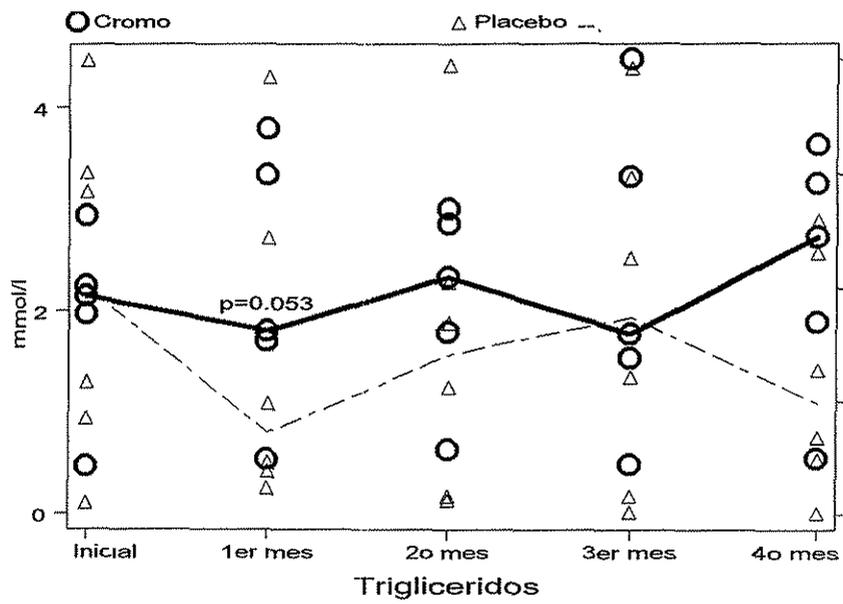


Fig 5

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

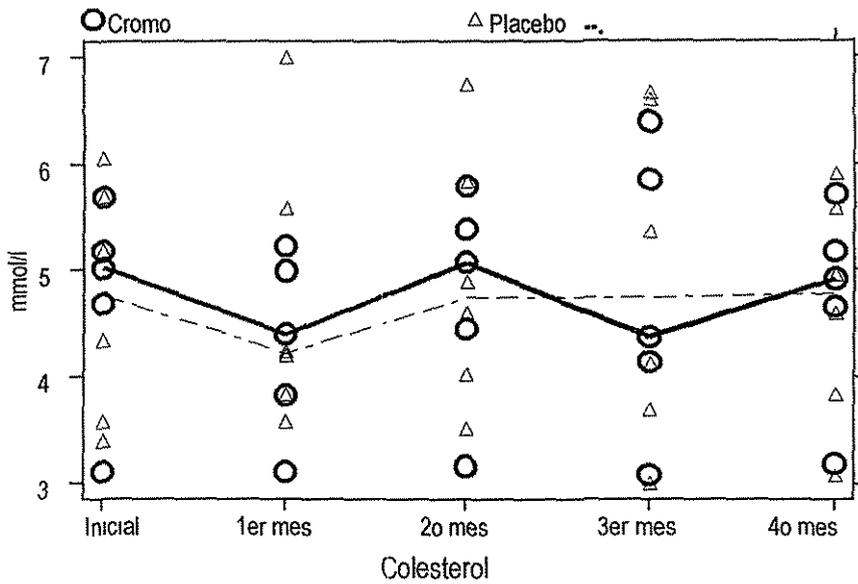


Fig 6

TRISIS CON  
FALLA DE ORIGEN

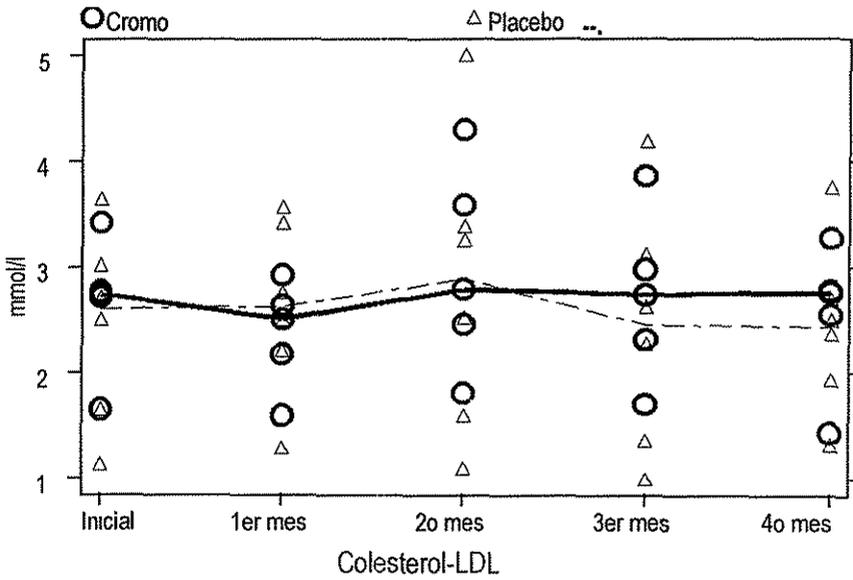


Fig 7

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

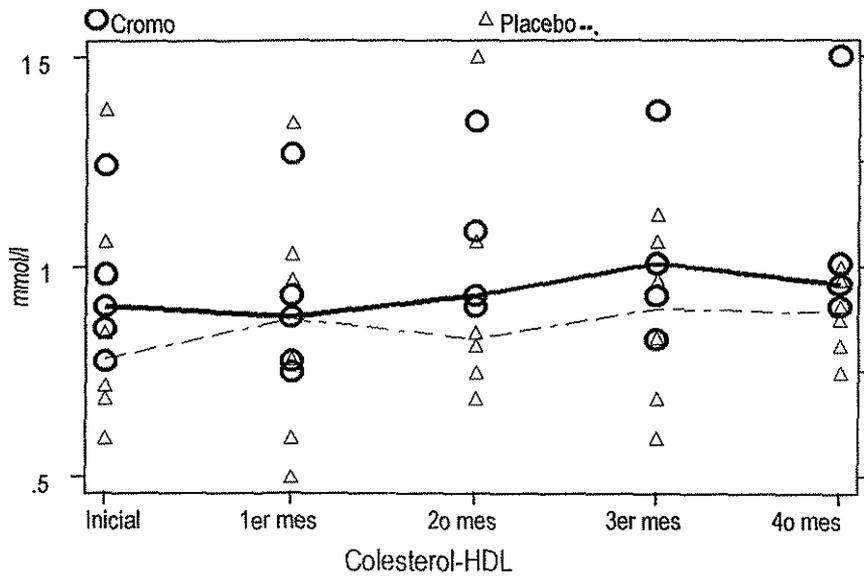


Fig 8

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

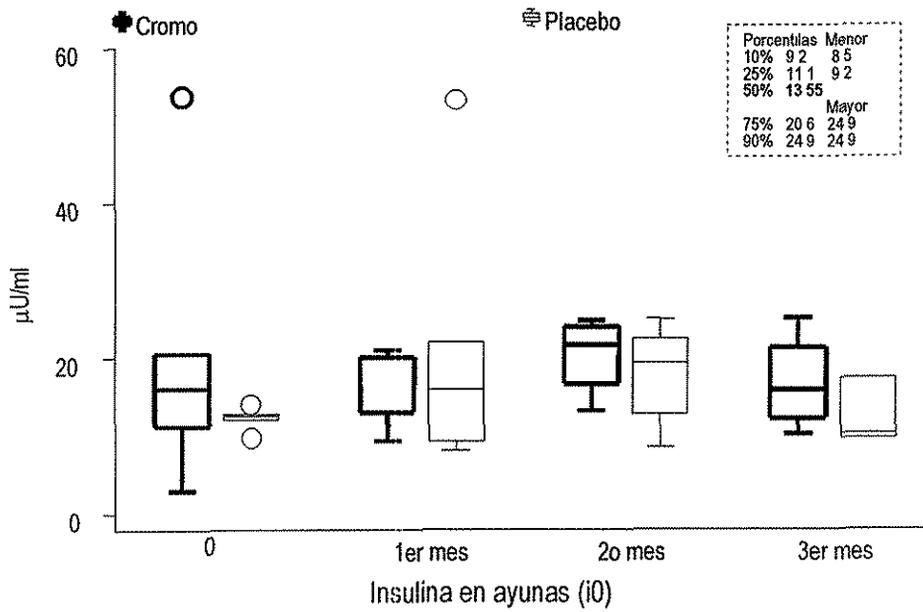


Fig 9

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

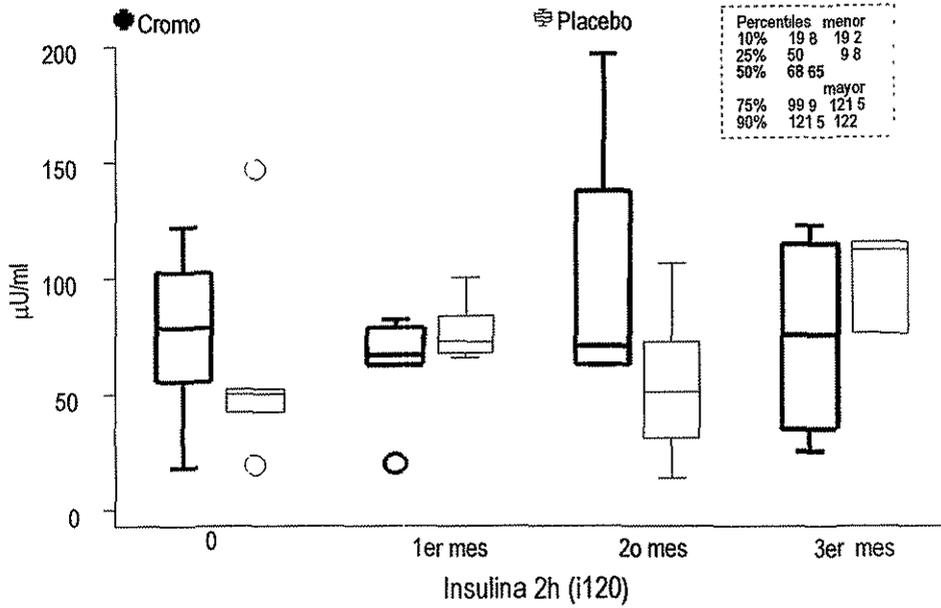


Fig 10

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

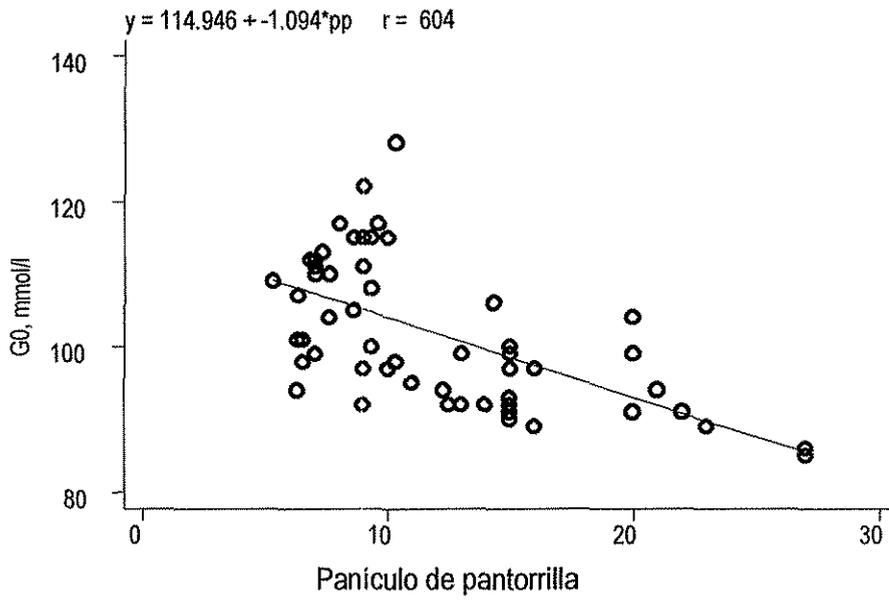


Fig 11

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## 23. Apéndices

-

I Formulario

II. Consentimiento informado

## Apéndice I

### Formulario

Indice de Masa corporal (35)	$IMC = \text{peso kg} / \text{Talla m}^2$
Indice cintura cadera (35)	$ICC = \text{circ cint (cm)} / \text{circ cad(cm)}$
Densidad corporal (35)	<p>Hombres</p> <p>30 - 39 <math>D = 1.1422 - 0.0544 \times (\log s4p)</math></p> <p>40 - 49 <math>D = 1.1620 - 0.0700 \times (\log s4p)</math></p> <p>&gt; 50 <math>D = 1.1715 - 0.0779 \times (\log s4p)</math></p> <p>Mujeres</p> <p>20 - 29 <math>D = 1.1599 - 0.0717 \times (\log s4p)</math></p> <p>30 - 39 <math>D = 1.1423 - 0.0632 \times (\log s4p)</math></p> <p>40 - 49 <math>D = 1.1333 - 0.0612 \times (\log s4p)</math></p> <p>&gt; 50 <math>D = 1.1339 - 0.0645 \times (\log s4p)</math></p>
% de grasa corporal (35)	$\% \text{ grasa} = (4.95 / D - 4.5) \times 100$
Fasting plasma insulin reasure (36)	<p><math>FGIR = g0mgdl / i0\mu Uml</math></p> <p>Insulinorresistente &lt; 7</p> <p>Sensitivo &gt;= 7</p>
Quantitative insulin sensitivity check index (36)	<p><math>Quicki = 1 / [\log(i0) + \log(g0)]</math></p> <p>Valor normal &lt; 0.37</p>
Homeostatic model assesment (37)	<p><math>HOMA = g0 \times i0 / 22.5</math></p> <p>Valor normal &lt; 4</p>
Célula $\beta$ (38)	<p><math>\beta = 20 \times i0 / (90 - 3.5)</math></p> <p>Valor normal 225</p>

## Apéndice II

### Informe escrito a paciente

#### Nicotinato de cromo en pacientes intolerantes a la glucosa

Estimado paciente:

El presente escrito se refiere a nuestro trabajo de investigación clínica, con el propósito de poner a su consideración el siguiente problema: *La intolerancia a la glucosa* es un trastorno metabólico en el cual existe un riesgo alto de enfermedad cardiovascular, un tercio de los pacientes se vuelven diabéticos con los años. No hay hasta la fecha un tratamiento para la intolerancia a la glucosa o para retrasar o impedir el apareamiento de la diabetes, lo cual sería de gran importancia ya que ésta es una enfermedad considerada como una pandemia mundial, afectando importantemente a la población latinoamericana por la carga genética que tiene y que lleva consigo una serie de complicaciones en órganos vitales: corazón, riñón, cerebro, etc. El Cromo, es un elemento traza que consumimos en los alimentos, potencializa la acción de la insulina haciendo que actúe mejor en el control de la azúcar en su sangre (glicemia). Se ha asociado desde hace varios años diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa con deficiencia de Cromo. Diversos estudios han comprobado que aun una dieta balanceada con los adecuados aportes de macronutrientes, carece de los requerimientos mínimos necesarios del elemento, por lo que creemos que tomar una cantidad adicional de Cromo, puede mejorar los niveles de glucosa en la curva de tolerancia o inclusive eliminar dicho estado. También se ha visto con el Cromo respuesta favorable sobre los niveles de grasas en la sangre, disminuyendo triglicéridos y colesterol. El estudio requiere de un grupo que reciba Cromo y de otro grupo que reciba placebo, es decir una cápsula que no contiene Cromo ni ningún compuesto activo, esto con fines comparativos. Requerimos además que ni usted ni nosotros sepamos qué está usted tomando, Cromo o placebo, y esto se sabrá hasta al final del estudio. En caso de aceptar su participación, se le asignará al azar a recibir una u otra cápsula. Le recordamos que esto es con fines de investigación, y en el momento actual no es indispensable que reciba el Cromo, por lo que tenga la seguridad que en ningún momento el tratamiento que se le prodiga en esta institución cambiará en forma alguna. El estudio requiere la toma de curva de tolerancia a la glucosa al inicio, luego mensualmente por cuatro meses y al octavo mes de iniciado el estudio, un total de 48 ml de sangre durante toda la investigación. Durante dicha prueba existe

el riesgo de presentar hipoglicemia reactiva en los pacientes que la padezcan, lo cual esperamos no se presente en usted por tener diagnóstico de intolerante con curvas previas. Concomitantemente se evaluarán insulina, como sérico, perfil lipídico, pruebas de funcionamiento renal, hepático y biometría hemática con el fin de detectar si se presentase un efecto secundario no aceptable, en cuyo caso se le informará y se suspenderá su participación. La probabilidad de que con esta medida desaparezca cualquier efecto secundario es la mayor. Es responsabilidad del investigador principal que la toma de la muestra sea con la más estricta técnica y por personal capacitado. El estudio trata de encontrar nuevas soluciones a un trastorno metabólico, la intolerancia a la glucosa, conocido desde hace varias décadas, pero para el cual no existe consenso todavía de cómo tratar, fuera de la dieta. El beneficio que se busca es que se reduzcan los valores de glucosa en la curva de tolerancia o que se elimine el estado de intolerancia y que se reduzcan los niveles de lípidos. Su participación es voluntaria y en ningún momento está usted obligado a participar, ni ello tendrá que ver con la calidad de la atención que usted reciba posteriormente en la institución. Usted puede elegir salir del estudio en el momento que lo desee. Contará usted con la seguridad de que el investigador principal y sus asociados estarán en toda disposición de informarle de los avances o retrocesos de su participación, y de aclarar a satisfacción todas las dudas que usted tenga en relación con el estudio. Así mismo, será informado de cualquier evento, dato o fenómeno que pueda aparecer u ocurrir, que no este contemplado en la entrevista que hacemos con miras a solicitarle su participación. Le aseguramos que la información que se genere respecto de su participación es totalmente confidencial.

México, D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

Investigador a cargo

Dr. Alberto Zúñiga R.

Servicio de Nutriología clínica

INCMNSZ

Ext. 2193 o 2234

Radiolocalizador 208-78-66 clave 11752

### Carta de consentimiento a participar en el estudio

Yo \_\_\_\_\_, paciente de este instituto, he sido informado con claridad, verbalmente y por escrito, de los objetivos y procedimientos de el Estudio doble ciego aleatorio sobre el nicotinato de cromo en pacientes intolerantes a la glucosa, y, una vez aclaradas a satisfacción todas mis dudas, he decidido voluntariamente participar en él. Se me han expuesto los beneficios y los riesgos que pudieran presentarse. Se me ha aclarado que mi aceptación en ningún momento exonera de responsabilidad o negligencia a los médicos encargados de la investigación. Se me ha aclarado que mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y que no es necesaria para el diagnóstico o tratamiento del problema que me ha traído a esta institución. Se me han explicado las pruebas y procedimientos que se realizarán, así como las molestias y riesgos de la ingestión de cromo. Se me ha hecho saber que en el momento que yo lo desee podré suspender mi participación en el estudio, sin que se afecte la atención médica que recibo. Se me ha garantizado la confidencialidad de mi participación en el estudio. Cualquier duda o pregunta que tenga acerca de mi participación en el estudio o de los efectos que note durante el mismo, será consultada al Dr. Alberto Zúñiga Rivera, en el Servicio de Nutriología Clínica de esta institución.

México, D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 200\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del enfermo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de un testigo (relación con el enfermo)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de un testigo (relación con el enfermo)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador que obtiene el consentimiento

