



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11227

151

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

POLINICOTINATO DE CROMO VS PLACEBO EN PACIENTES
CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DISLIPIDEMIA.
ESTUDIO ALEATORIO, DOBLE CIEGO.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD EN:

M E D I C I N A I N T E R N A

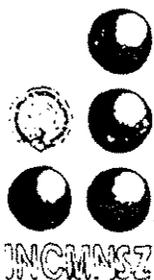
P R E S E N T A :

DR. VICTOR HECTOR MONTES MARIN

ASESOR DE TESIS: DR. ALBERTO ZUÑIGA RIVERA

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 cromo 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	15
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	16
6.8	Criterios de eliminación	17
6.9	Variables a medir	17

6.9.1	Variable principal	17
6.9.2	Variables secundarias	17
6.10	Frecuencia de las mediciones	18
6.11	Criterios de éxito y falla	18
6.11.1	Éxito	18
6.11.2	Falla	19
7.0	Estrategia de análisis estadístico	19
8.0	Estudios de riesgo	20
9.0	Beneficios esperados	20
10.0	Riesgos potenciales	21
11.0	Correlación de riesgo / beneficio	21
12.0	Procedimientos a seguir en caso de que se presente alguno de los riesgos	21
13.0	Métodos de detección de eventos secundarios	22
14.0	Medidas de seguridad para diagnóstico oportuno y prevención de eventos	22
15.0	Especificación de la manera en que serán observados los preceptos éticos.	22
16.0	Especificación de costos para pacientes	22
17.0	Resultados	23-27
18.0	Discusión	28-30
19.0	Conclusiones	31-32
20.0	Bibliografía	33-36
21.0	Reporte informado al paciente	37-38
22.0	Carta de consentimiento del paciente para participar en el estudio	39
23.0	Tablas	40-50
24.0	Figuras	51-61
25.0	Apéndices	62

Glosario

AC. Anchura de codo.

ALP. Fosfatasa alcalina.

ALT. Alanino amino transferasa.

AST. Aspartato amino transferasa.

Box Box's conservative epsilon

BUN. Nitrógeno Ureico

Cel B célula Beta

CMB. Circunferencia media de brazo.

CMP. Circunferencia media de pierna.

Cr. Cromo.

CTGO. Curva de tolerancia a la glucosa oral

DCA Doble ciego aleatorio

DM. Diabetes Mellitus.

FGIR fasting plasma insulin reassure

FTG. Factor de tolerancia a la Glucosa.

g120. Glucosa 2 horas.

G-G Greenhouse-Geisser

GG Greenhouse-Geisser epsilon

GL grados de libertad

g0. Glucosa en ayunas

HDL. Lipoproteína de alta densidad(high density lipoprotein).

H-F Huynh-Feldt epsilon

HOMA Homeostatic Model Assessment

HTA. Hipertensión arterial.

i120. Insulina 2 horas.

IG. Intolerancia a la glucosa.

IMC. Indice de Masa Corporal.

I Interacción

i0. Insulina en ayunas

Kcal. Kilocalorías.

LB. Largo de brazo.

LDL. Lipoproteína de baja densidad (Low Density Lipoprotein).

LMWCr.Low Molecular Weight binding Chromium

LP. Largo de pierna.

µg. Microgramos

P. Probabilidad.

PB. Panículo bicipital.

PI. Placebo.

PP. Panículo de pierna.

PSE. Panículo subescapular.

PT. Panículo tricipital.

PTP. Fosfotirosinofosfatasa membranal.

Quicki: Quantitative insulin sensitive check index

RR. Riesgo Relativo.

Tg. Triglicéridos

Prefacio

Durante una revisión bibliográfica asesorada por el Dr. Alberto Zúñiga, analizamos un artículo publicado por Richard Anderson en la revista Diabetes, 1997. El tema era "Elevated intakes of supplemental **chromium** improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes"(17) y llamó la atención el que una dosis alta de cromo reducía niveles de glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada en pacientes con **Diabetes Mellitus II**. Revisamos artículos publicados al respecto, con diversos métodos, unos con resultados muy prometedores y otros controversiales.

Por lo anterior, surgió interés en hacer un estudio que reuniera una adecuada metodología para ver si realmente el tratamiento con **polinicotinato de cromo** es efectivo en el control de la glucemia, ya que muchos estudios revelan que la **intolerancia a la glucosa** y diabetes pueden ser secundarios a deficiencia del cromo, y de ser así, podría haber una nueva respuesta en el tratamiento de la enfermedad que en la actualidad es considerada como pandemia mundial y causante de un alto porcentaje de mortalidad principalmente en los países latinoamericanos.

Consulté con el Dr. Alberto Zúñiga solicitando su tutoría y sobre la factibilidad de realizar el estudio dentro del INCMNSZ e investigamos sobre el equipo del cual disponíamos y el que necesitaríamos para llevar a cabo el estudio. Nos entrevistamos con el Dr. Eduardo Zorrilla, director médico de MEDIX, quien nos proporcionaría las cápsulas conteniendo el nicotinato de **Cr** y las cápsulas del placebo. Pienso que fue una muy buena oportunidad aprovechar los recursos con los que cuenta el Instituto con un buen fin y una gran experiencia ya que trabajamos con metodología y ética médica, ambas características importantes en el área de Investigación.

1.0 Introducción

1.1 Antecedentes bioquímicos

El cromo (**Cr**) es un elemento indispensable para la vida, el cual se ha demostrado tener un papel 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 cree 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 después de la administración del elemento mejoraba alteración metabólica (1,2). En las décadas siguientes, se continuó la investigación con estudios en seres humanos que afirmaban que el **Cr** podría mejorar la tolerancia a la glucosa (1-3), además de reportes aislados de pacientes que desarrollaron neuropatía periférica y resistencia a la insulina después de recibir nutrición parenteral prolongada carente de **Cr** quienes tenían dramática mejoría con la suplementación del metal (4).

Actualmente se sabe que la absorción intestinal 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 excreción urinaria es más rápida 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 la glucosa 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 aparece naturalmente, y que parece jugar un papel postreceptor en la conversión insulino-dependiente de glucosa a 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 identificarlo 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 papel en regularlas; estudios cinéticos en adipocitos de rata han demostrado que activa la fosfotirosinofatasa membranar (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 tirosina 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 **Cr**, (**metal-free apoLMWCr**), así como otras apoLMW asociadas con otro metal para aumentar la tirosina 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 tirosina 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, dislipidemia etc., con resultados alentadores pero controvertidos.

En 1977 Jejeebhoy et al, reportaron un caso de una paciente en alimentación parenteral total (**APT**) durante 5 años, quien 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 μ g **Cr**/d durante 2 semanas y una dosis de mantenimiento de 200 μ g de **Cr** (4).

En 1979 Freund et al reportaron un caso similar después 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 el caso de una mujer de 63 años quien desarrolló hiperglucemia y glucosuria posterior a varios meses de **APT** con 6 μ g de **Cr**. Sin embargo, los niveles plasmáticos de **Cr** se encontraron en 1/10 de los valores de referencia. Se administró **Cr** a 200 μ g/d , con lo que resolvió la **IG** y se suspendió la administración de insulina (1).

Gürson y colaboradores, en 1971, reportaron un grupo de 14 niños con desnutrición proteico-marasmática severa, a quienes a su ingreso hospitalario se les administró 250 μg de Cloruro de **Cr** por vía oral y se observó en 9 de ellos, un incremento en el porcentaje de depuración de glucosa por minuto en la **CTGO** (1.71 ± 0.72 vs. 3.91 ± 2.56 $p < 0.01$).

En 1978 Victoria J. K. Liu estudió 27 mujeres, 12 con hiperglucemia 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 hiperglucémicas 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 **RRC (respuesta relativa al cromo)**, que es la proporción resultante de **Cr** sérico 1 hora posprandial/**Cr** sérico en ayunas; entre las mujeres normales la RRC presuplementación fue de 107% y de 140% post suplementación, entre las hiperglucémicas fue de 81% presuplementación y de 149% postsuplementación. El incremento de la RRC se asoció a disminución en los niveles de insulina y glucosa en sangre. Esto sugirió que: a) en respuesta a la carga de glucosa, los niveles de **Cr** caen en sujetos presumiblemente con deficiencia de **Cr**; 2) una baja RRC indica un estatus de **Cr** pobre (6).

En un estudio doble ciego, aleatorizado 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 glucemia en ayunas y la **CTGO** no se alteraron significativamente en ninguno de los grupos (7).

Anderson y Polansky en 1983, estudiaron 76 voluntarios sanos con 200 μg de cloruro de **Cr** versus placebo en un diseño doble ciego, aleatorizado, cruzado en períodos experimentales de 3 meses. Veinte de los 76 sujetos tenían glucemias > 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 glucemia de 135 ± 9 a 116 ± 11 mg/dL. En un subgrupo ($n=35$) con glucemias a los 90 minutos menores que las glucemias

en ayunas, se produjo un incremento significativo: 71 ± 1 a 81 ± 4 mg/dl; en aquellos restantes con glucemias 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 μ 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 **CTGO**, sin embargo, la insulina de la primera hora mostró una disminución significativa: 55 ± 90 vs. 64 ± 11 para el grupo suplementado con **Cr** ($p < 0.01$, *t* pareada) (9).

Offenbacher y cols. en 1985, reportaron el efecto del **Cr** inorgánico en la **CTGO**, lípidos plasmáticos y **Cr** sérico en un grupo de 23 ancianos sanos y bien nutridos, quienes recibieron el metal en forma de levadura de cerveza (200 μ g/d, durante 10 semanas). No se encontró 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 **CTGO** y no se 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 deficiencia de cromo(10).

En 1987 Urberg y Zemel dividieron 16 ancianos sanos en 3 grupos, a recibir diariamente durante 28 días: a) 200 μ g de **Cr**, b) 100 mg de ácido nicotínico, c) 200 μ g **Cr** + 100 mg de ácido nicotínico. No se afectó la glicemia en ayunas o la **CTGO** 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 glucemia 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, reportó un año después, dos sujetos del estudio previo que tuvieron respuesta hipolipemiante 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, aleatorizado, 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 glucemias en la **CTGO** 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)

Abraham y cols. en 1992 estudiaron 76 pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y los trataron con 250 $\mu\text{g}/\text{d}$ 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 ± 0.11 vs. 2.1 ± 0.14 mmol/l ($p < 0.02$), y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementaron de 0.94 ± 0.05 a 1.14 ± 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 $\mu\text{g}/\text{Cr}$) 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 μg de picolinato de **Cr**/d, 3) 1000 μg de picolinato de **Cr**/d. Los niveles de hemoglobina glucosilada (**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 ± 0.3 mmol/l Cr 1000 μg 7.1 ± 0.2 mmol/l. También la glucemia 2 h postprandial tuvo mejoría: placebo 12.3 ± 0.4 mmol/l, Cr 1000 μg 10.5 ± 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 Adequated Daily Dietary Intake) , que es de alrededor de 200 μg / de **Cr**/d (17).

En resumen, se ha acumulado evidencia controversial para que resulte imperativo y necesario continuar explorando la efectividad 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 μg /d de **Cr** (1). Anderson en 1985 evaluó el contenido de **Cr** en dietas auto seleccionadas para siete días. La ingesta promedio de 10 varones adultos fue de 33 μg /d (SD= 22 - 48) y la de 22 mujeres fue de 25 μg /d (SD= 13 - 36) . Incluso, se ha reportado que dietas por lo demás balanceadas, elaboradas por dieto terapeutas, son carentes en **Cr**: 16 μg por 1000 Kcal. (1). Existe fuerte evidencia, que la ingestión de **Cr** se encuentra por debajo de lo recomendado.

2.0 Definición del problema

A pesar que se ha demostrado que el **Cr** potencia la acción de la insulina en vivo y que en una proporción importante de los sujetos experimentales el **Cr** se ha asociado a impacto favorable en la **CTGO** 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, dislipidemia y la resistencia a la insulina juegan un papel oculto, pero determinante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (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 con **IG** desarrollaran 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 de **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. (22)

2.0 Definición del problema

A pesar que se ha demostrado que el **Cr** potencia la acción de la insulina en vivo y que en una proporción importante de los sujetos experimentales el **Cr** se ha asociado a impacto favorable en la **CTGO** 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, dislipidemia y la resistencia a la insulina juegan un papel oculto, pero determinante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (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 con **IG** desarrollaran 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 de **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. (22)

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 **CTGO** en un grupo de pacientes con **IG**.

5.2 Específicos

- 5.2.1 Asociar cambios consecuentes en los lípidos séricos (Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos).
- 5.2.2 Detectar cambios antropométricos en los pacientes suplementados con cromo.
- 5.2.3 Determinar los efectos adversos de la suplementación de cromo durante 4 meses.

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 **CTGO** en un grupo de pacientes con **IG**.

5.2 Específicos

- 5.2.1 Asociar cambios consecuentes en los lípidos séricos (Colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos).
- 5.2.2 Detectar cambios antropométricos en los pacientes suplementados con cromo.
- 5.2.3 Determinar los efectos adversos de la suplementación de cromo durante 4 meses.

6.0 Material y Métodos

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

6.1 Cálculo del tamaño de la muestra

En base a lo reportado por Doisy (25) con glucemias promedio de 178 ± 8 mg/dL antes de la suplementación con **Cr** vs. 132 ± 5 mg/dL después de la suplementación ($p < 0.001$), consideramos apropiada una muestra que satisficiera diferencia del 10% del grupo control vs. placebo a la segunda hora de la **CTGO**, 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 10 pacientes por grupo. Se aplicó para este fin el paquete estadístico Intercooled Stata 6.0. Stata Corporation 702 University Drive, East Collage 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 asignados a los grupos de cromo o placebo 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 nicotinato. Durante la fabricación se ajustaron las cantidades para que el contenido corresponda 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 0.2 mg (200 μg) de **Cromotex**[®].

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 **CTGO** según los actuales criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (25,26).

6.6 Criterios de inclusión

Pacientes con glucemia 120' igual ó mayor a 140 mgs/dl , incluidos en la lista de **CTGO** 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 **CTGO de 2 horas** para confirmar el diagnóstico de intolerancia a la glucosa.

6.7 Criterios de exclusión

- i. Insuficiencia renal crónica: depuración de creatinina < 75 mL/min o creatinina sérica > 1.3 mg/dl al momento del diagnóstico de **IG**.
- ii. Cirrosis hepática u otros tipos de hepatopatías crónicas.
- iii. Embarazo o lactancia.
- iv. Participación simultanea en otro estudio .
- v. Diagnostico previo de Diabetes Mellitus.

6.8 Criterios de eliminación

- i. Pacientes con incumplimiento del tratamiento: devolución mensual del 20% o más de las cápsulas.
- ii. Inasistencia a más de 2 citas mensuales.
- iii. Embarazo después de iniciado el tratamiento.

6.9 Variables a medir

6.9.1. Variable principal

Curva de tolerancia a la glucosa oral de 2 horas: una muestra de glucosa en ayunas y otra a las 2 horas después de una carga oral de 75g de glucosa (150 ml de glucosa al 50%) (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 (Tabla 19)

Todas las mediciones se realizaron en suero. Todos los análisis se procesaron en un Synchron CX5 Beckman Coulter.

1. La **insulina** se procesó en un equipo IMX systemel
2. El **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 sérica:** cinética-Jaffe, tipo de reacción cinética 2.

8. **Nitrógeno ureico sanguíneo:** cinética-UV, tipo de reacción cinética
9. **Urea:** por cálculo matemático verificado por la máquina a partir del nitrógeno ureico.
10. **Fosfatasa alcalina:** metodología AACC, tipo reacción cinética-1.
11. **Alanino y aspartato aminotransferasas :** método de Henry, tipo de reacción cinética-1.
12. **Edad.**
13. Antropometría: **Talla y peso** se midieron en una báscula Detecto Med Scales, además se cálculo el **índice de masa corporal (IMC)**. Se midieron 5 panículos adiposos: **bicipital, tricipital, 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 y pierna** con una cinta métrica flexible, plastificada.

6.10 Frecuencia de las mediciones

Se hicieron en 5 ocasiones:

- i. **CTGO** en tiempo cero, para toma de niveles basales de glucosa en **CTGO**, perfil de lípidos, **Cr** sérico, insulina, pruebas de funcionamiento renal y hepático.
- 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 glucemia a las 2 horas en la **CTGO** van desde una disminución de 7.8% hasta 54.2% (1,5,25); podemos decir que 25% de descenso es el punto promedio, no obstante, exigente puesto que la mayoría de los reportes están alrededor del 10%. Ahora, si en teoría, la media de

glucemia de ingreso a nuestro estudio sería de ± 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 glucemias de las **CTGO** al 4° mes no fueran $> 8\%$ de la toma inicial.
- 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 glucemia a las 2 horas (g120), desde un principio como 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 la siguiente manera:

Anova Var_D Var_I /sujeto|grupos r r*grupos, repeticiones(r)

Donde: Var_D = variable dependiente (y)

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 epsilon 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. Cuando fue pertinente, sobre todo cuando los

glucemia de ingreso a nuestro estudio sería de ± 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 glucemias de las **CTGO** al 4° mes no fueran $> 8\%$ de la toma inicial.
- 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 glucemia a las 2 horas (g120), desde un principio como 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 la siguiente manera:

Anova Var_D Var_I /sujeto|grupos r r*grupos, repeticiones(r)

Donde: Var_D = variable dependiente (y)

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 epsilon 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. 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 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 las modificaciones para los intervalos de confianza del 95% para los mismos coeficientes 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 6.0**, 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 en venas del antebrazo, requiriendo cada una 5 ml de sangre para un total de 50 ml.

8.2 La 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 **CTGO** reportadas previamente en el laboratorio central con diagnóstico de **IG**, excluyéndose aquellas en que se reportara hipoglicemia reactiva. Además, se tomaron medidas de acuerdo con la historia que el enfermo refirió durante aquella **CTGO**. Un investigador médico estuvo siempre presente durante las **CTGO** para dar seguridad y confianza a los pacientes, así como detectar síntomas durante la prueba.

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.

coeficientes eran igual a cero, y, por lo tanto, desplazados del modelo, se probó modificar el término de la 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 las modificaciones para los intervalos de confianza del 95% para los mismos coeficientes 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 6.0**, 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 en venas del antebrazo, requiriendo cada una 5 ml de sangre para un total de 50 ml.

8.2 La 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 **CTGO** reportadas previamente en el laboratorio central con diagnóstico de **IG**, excluyéndose aquellas en que se reportara hipoglicemia reactiva. Además, se tomaron medidas de acuerdo con la historia que el enfermo refirió durante aquella **CTGO**. Un investigador médico estuvo siempre presente durante las **CTGO** para dar seguridad y confianza a los pacientes, así como detectar síntomas durante la prueba.

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.

coeficientes eran igual a cero, y, por lo tanto, desplazados del modelo, se probó modificar el término de la 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 las modificaciones para los intervalos de confianza del 95% para los mismos coeficientes 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 6.0**, 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 en venas del antebrazo, requiriendo cada una 5 ml de sangre para un total de 50 ml.

8.2 La 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 **CTGO** reportadas previamente en el laboratorio central con diagnóstico de **IG**, excluyéndose aquellas en que se reportara hipoglicemia reactiva. Además, se tomaron medidas de acuerdo con la historia que el enfermo refirió durante aquella **CTGO**. Un investigador médico estuvo siempre presente durante las **CTGO** para dar seguridad y confianza a los pacientes, así como detectar síntomas durante la prueba.

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 de América es 350 veces por arriba del límite de lo estimado como seguro: 800 $\mu\text{g}/\text{d}$. 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 dos casos de nefrotoxicidad por 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, alteración en pruebas de función hepática y renal, pérdida de peso, y nefritis intersticial (28). Otro caso de una mujer hipertensa, que estuvo automedicada con 600 $\mu\text{g}/\text{d}$ por 6 meses quien presentó manifestaciones similares (29). Hay también el reporte de un caso de exantema pustuloso agudo en una mujer que tomaba dosis altas de picolinato de cromo(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 hipoglucemia y ganancia de peso inicial. Los pacientes fueron instruidos sobre la sintomatología y los procedimientos a seguir en caso de que ésta se presentara.

11.0 Correlación de riesgo / beneficio.

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 glucemia, tanto en ayunas como a las 2 horas de la **CTGO**; 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. En caso haberse presentarse alteraciones en dichas pruebas, se suspendería el tratamiento.

12.2 Si se presentara más de un caso de alteraciones atribuibles al **Cr**, se hubieran abierto los códigos y de corresponder a tratamiento con **Cr**, se habría cancelado el estudio.

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 de América es 350 veces por arriba del límite de lo estimado como seguro: 800 $\mu\text{g}/\text{d}$. 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 dos casos de nefrotoxicidad por 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, alteración en pruebas de función hepática y renal, pérdida de peso, y nefritis intersticial (28). Otro caso de una mujer hipertensa, que estuvo automedicada con 600 $\mu\text{g}/\text{d}$ por 6 meses quien presentó manifestaciones similares (29). Hay también el reporte de un caso de exantema pustuloso agudo en una mujer que tomaba dosis altas de picolinato de cromo(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 hipoglucemia y ganancia de peso inicial. Los pacientes fueron instruidos sobre la sintomatología y los procedimientos a seguir en caso de que ésta se presentara.

11.0 Correlación de riesgo / beneficio.

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 glucemia, tanto en ayunas como a las 2 horas de la **CTGO**; 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. En caso haberse presentarse alteraciones en dichas pruebas, se suspendería el tratamiento.

12.2 Si se presentara más de un caso de alteraciones atribuibles al **Cr**, se hubieran abierto los códigos y de corresponder a tratamiento con **Cr**, se habría cancelado el estudio.

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 de América es 350 veces por arriba del límite de lo estimado como seguro: 800 $\mu\text{g}/\text{d}$. 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 dos casos de nefrotoxicidad por 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, alteración en pruebas de función hepática y renal, pérdida de peso, y nefritis intersticial (28). Otro caso de una mujer hipertensa, que estuvo automedicada con 600 $\mu\text{g}/\text{d}$ por 6 meses quien presentó manifestaciones similares (29). Hay también el reporte de un caso de exantema pustuloso agudo en una mujer que tomaba dosis altas de picolinato de cromo(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 hipoglucemia y ganancia de peso inicial. Los pacientes fueron instruidos sobre la sintomatología y los procedimientos a seguir en caso de que ésta se presentara.

11.0 Correlación de riesgo / beneficio.

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 glucemia, tanto en ayunas como a las 2 horas de la **CTGO**; 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. En caso haberse presentarse alteraciones en dichas pruebas, se suspendería el tratamiento.

12.2 Si se presentara más de un caso de alteraciones atribuibles al **Cr**, se hubieran abierto los códigos y de corresponder a tratamiento con **Cr**, se habría cancelado 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

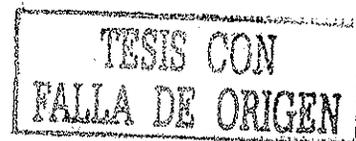
13.2 Los pacientes fueron instruidos sobre los síntomas y signos de hipoglucemia. En caso de presentarse, se les recomendó tomar un vaso de jugo de naranja ó manzana, y que se nos comunicara o que acudiera a la institución.

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 influyeron u obligaron al enfermo ó a su familiar a que participara ó continuara en el estudio.

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

15.3 En todo momento se estuvo en condiciones de proveer al enfermo o a su representante legal, la información suficientes y el tiempo para inquirir acerca de los detalles del estudio y decidir si el paciente participaba en el estudio, continuaba ó suspendía su tratamiento. 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.

13.0 Métodos de detección de eventos secundarios

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

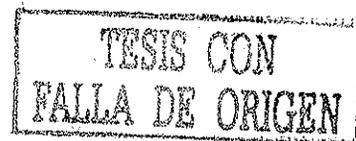
13.2 Los pacientes fueron instruidos sobre los síntomas y signos de hipoglucemia. En caso de presentarse, se les recomendó tomar un vaso de jugo de naranja ó manzana, y que se nos comunicara o que acudiera a la institución.

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 influyeron u obligaron al enfermo ó a su familiar a que participara ó continuara en el estudio.

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

15.3 En todo momento se estuvo en condiciones de proveer al enfermo o a su representante legal, la información suficientes y el tiempo para inquirir acerca de los detalles del estudio y decidir si el paciente participaba en el estudio, continuaba ó suspendía su tratamiento. 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.

13.0 Métodos de detección de eventos secundarios

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

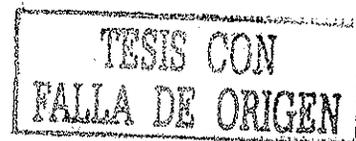
13.2 Los pacientes fueron instruidos sobre los síntomas y signos de hipoglucemia. En caso de presentarse, se les recomendó tomar un vaso de jugo de naranja ó manzana, y que se nos comunicara o que acudiera a la institución.

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 influyeron u obligaron al enfermo ó a su familiar a que participara ó continuara en el estudio.

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

15.3 En todo momento se estuvo en condiciones de proveer al enfermo o a su representante legal, la información suficientes y el tiempo para inquirir acerca de los detalles del estudio y decidir si el paciente participaba en el estudio, continuaba ó suspendía su tratamiento. 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.

13.0 Métodos de detección de eventos secundarios

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

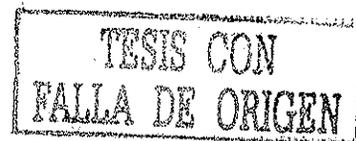
13.2 Los pacientes fueron instruidos sobre los síntomas y signos de hipoglucemia. En caso de presentarse, se les recomendó tomar un vaso de jugo de naranja ó manzana, y que se nos comunicara o que acudiera a la institución.

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 influyeron u obligaron al enfermo ó a su familiar a que participara ó continuara en el estudio.

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

15.3 En todo momento se estuvo en condiciones de proveer al enfermo o a su representante legal, la información suficientes y el tiempo para inquirir acerca de los detalles del estudio y decidir si el paciente participaba en el estudio, continuaba ó suspendía su tratamiento. 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 **CTGO** registradas en el laboratorio central del INCMNSZ de enero del 2001 a enero del 2002, 20 pacientes fueron seleccionados para el estudio, mismos que cumplían criterios actuales de la **ADA** (Asociación Americana de Diabetes) para diagnóstico de **IG** (26). Después de revisar el expediente clínico de cada uno y descartar la presencia de criterios de exclusión, fueron entrevistados vía telefónica y citados para una nueva **CTGO** para verificar el diagnóstico de **IG**, 11 de ellos iniciaron el tratamiento con nicotinato de cromo en el intervalo de marzo a noviembre del 2001. El último en iniciar en este intervalo de tiempo terminó el tratamiento en febrero del 2002. De enero a abril del 2002 fueron seleccionados e iniciaron el tratamiento 8 pacientes mas, los últimos 3 seleccionados en mayo terminaron su tratamiento en abril del 2002.

Los pacientes se sortearon y ubicaron tomando como base el algoritmo de Moses, quedando **10** en el grupo de **Cr (4 M / 6 F)** y **9** en el grupo **Placebo (5 M /4 F)**. La asistencia fue del **98%**. El monitoreo de los efectos adversos se hizo telefónicamente tres veces por semana y durante las visitas 5 mensuales, un total de 53 consultas por cada paciente (48 telefónicas y 5 en hospital). Hubo queja de sabor desagradable del preparado de glucosa en 100% de los sujetos, y 30% reportaron náusea sin llegar al vómito. El paciente no. 16 presentó un episodio de dolor abdominal agudo secundario a **litiasis ureteral** durante el tercer mes de tratamiento, sin embargo, no presentó ningún síntoma sugestivo de toxicidad por **Cr**. El apego al tratamiento para ambos grupos fue de **96.8%**. De las **9120 cápsulas** entregadas a los 19 pacientes, fueron devueltas **288 cápsulas**, **120** en **Cr** y **168** en el grupo **placebo**. 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, ≈ 8 años más jóvenes los de **PI**, $p = 0.0005$. Las comorbilidades más frecuentes fueron **obesidad** (47.3%), **dislipidemia** (36.8 %), **HAS** (31.5%) e **hipotiroidismo** (26.3%). Cabe mencionar que cada paciente presentó una o mas de estos padecimientos al momento del diagnóstico de **IG**. Sin diferencias grupales, el **IMC** (Kg/cm²) fue >25 en 89.4% 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 1.5 componentes más en el grupo de **Cr (NS) (Tabla 1)**.

Toxicidad

Las pruebas de funcionamiento hepático y renal permanecieron estables a excepción de la paciente No. 15 quien presentó elevación importante de transaminasas hepáticas con predominio de la ALT, con máxima elevación durante el tercer mes de tratamiento. Sin embargo, las bilirrubinas y la fosfatasa alcalina se encontraron estables tanto en esta paciente como en el resto de ambos grupos. Con la evaluación subsecuente se llegó a la conclusión diagnóstica de esteatosis hepática no alcohólica en esta paciente y se suspendió el tratamiento a pesar de no haber otros síntomas sugestivos de toxicidad por cromo. No obstante al finalizar el estudio se confirmó que esta paciente pertenece al grupo de placebo.

Globalmente en el grupo placebo la creatinina siempre fue mayor que en el grupo de cromo, con 0.35 mg/dl menos en el grupo de cromo ($p=0.002$), siendo esto más significativo en el 2º mes ($p=0.058$) (**Tabla 2**). Ningún paciente presentó síntomas sugestivos de toxicidad por cromo.

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 **Media, Error estandar de la Media e Intervalo de Confianza 95% (95%IC) con correcciones de Bonferroni**.

g120 (mmol/l)

Nuestra variable principal, la glucosa a las 2 horas, muestra una diferencia significativa al inicio del tratamiento entre el grupo de cromo con 7.43 mmol/l y el grupo placebo con 8.8 mmol/l ($p=0.031$), mostrando importante reducción al 2º mes en el grupo placebo en relación con la toma inicial en este mismo grupo ($p=0.048$) (**Tabla 4**) (**Figura 1**). Se presentó un descenso de la glucosa a las 2 horas hasta 7.1 mmol/l importante en el segundo mes del

grupo placebo comparado con este mismo, siendo esta medición la mas baja durante el estudio (**Tabla 4**), sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p= 0.449$). Asimismo resalta el descenso de los valores de **g120** en el **bloque 1** de la toma inicial comparada con el resto de los meses ($p=0.031$). Sin embargo, este hallazgo no se observa en ningún otro bloque, por el contrario, el comportamiento del bloque 5 es en ascenso cuando se comparan los valores iniciales y del 4° mes (**Tabla 5**). El Bloque 2 contiene los valores mas altos de g120 del estudio y a pesar de haber una reducción de 1.07 mmol/l entre el valor inicial y el 4° mes esto no es significativo ya que en el 2° mes se encuentra el valor mas alto de la tabla ($p=0.083$) (**Tabla 5**). De acuerdo con el criterio de falla, se encontró un porcentaje más bajo en **Cr**: 33/17, 34% vs. **Placebo** 26.3/17.6, 39% aunque este hallazgo no fue significativo ($p=0.85$) (**Tabla 6**)

g0 (mmol/l)

Los cambios en esta variable fueron muy discretos (**Tabla 7**) (**Figura 2**). Sin embargo, el hallazgo mas relevante fue un incremento aunque no significativo de 1.8% en el grupo de **Cr** de la toma inicial al 4° mes, mientras que el grupo placebo mostró una reducción del 3.6% en este mismo intervalo para esta variable.

i0 ($\mu\text{U/ml}$)

Por dificultades logísticas, sólo se realizaron cuatro mediciones de insulina, i0 e i120 (inicial, 1°, 2° y 3° mes). Clínicamente, la i0 de arranque en el grupo de placebo fue la menor de todas 12 ± 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**) (**Figura 8**).

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 2º mes, no obstante cierta pobreza de la interacción grupo-repetición ($F 1.9, P=0.16$). En esa 2ª visita, la i120 fue de ≈ 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 ($p=0.0247$). (Tabla 9) (Figura 9)

Perfil de lípidos (mmol/l)

En relación a los triglicéridos, el grupo **PI** inició con 0.3 mmol/l , (26.5 mg/dl) $>$ que en **Cr**, ($p=0.031$) (Tabla 10) (Figura 3). Posteriormente no hay diferencia estadística, sin embargo se observa un incremento del **13.1%** en el grupo de **Cr** hacia el final del estudio en esta variable, mientras que en PI hay un decremento de **21.7 %**.

En cuanto al colesterol, hubo muy pocas modificaciones en ambos grupos: un descenso de 8.5% en el grupo de **Cr** en 1º mes no significativo ($p=0.120$) (Tabla 11) (Figura 4). La media total fue más alta en el grupo **PI** que en **Cr** (**5.4 vs 4.7**) no significativa. (Tabla 11) (Figura 4).

El **colesterol HDL** tampoco mostró cambios significativos. En el primer mes es más alto en **Cr** que en el grupo placebo, 0.13 mmol/l (3 mg/dl). Gradualmente mejoró dentro del mismo durante los 4 meses de tratamiento y presentó al final un descenso del 3.5% ($p=NS$) con respecto a los valores iniciales. (Tabla 12) (Figura 5)

El **colesterol LDL** fue al inicio 0.28 mmol/l menor en el grupo de **Cr** que en el **PI**, presentándose la cifra mas baja de **colesterol LDL** del estudio en el primer mes del grupo de **Cr**, no obstante, sin ser significativa ($p=0.293$). Finalmente, los valores de inicio y final no difieren para ambos grupos. (Tabla 13) (Figura 6)

En las evaluaciones de los panículos adiposos: bicipital, tricípital, subescapular, supraíliaco y de pierna, no presentaron diferencia estadísticamente significativa al evaluarlos por grupo, por mediciones repetidas, o por repeticiones-grupo. (Tabla 14). En la correlación de variables, llama la atención la discordancia entre el **IMC** y la **g0** siendo esta negativa (**-12%**),

lo que significa que en nuestra base de datos los pacientes entre mayor **IMC** menor glucosa en ayunas, sin ser estadísticamente significativo ($p= 0.247$). (**Tabla 15**) Este dato indica que muy probablemente nuestros pacientes en su mayoría son hiperinsulinémicos, observación que en este momento es difícil corroborar ya que hace falta completar las mediciones de insulina en ayunas y a las 2 horas en ambos grupos de tratamiento.

Otra correlación importante de mencionar es la de **g0** y **g120** la cual fue sumamente positiva (0.45) y con significancia estadística ($p= 0.00001$), lo cual refleja en nuestros pacientes que a mayor glucemia en ayunas mayor la glucosa a las 2 horas. (**Tabla 15**)

La correlación de las variables antropométricas con **g0** fue estadísticamente mas significativa que para **g120**, por ejemplo: **g0** y pliegue bicipital tienen una correlación de -0.45 con una $p= 0.00001$, lo que indica que a menor la **g0** menor el pliegue bicipital. (**Tabla 15**)

No se observó correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables antropométricas y el perfil de lípidos, siendo la correlación entre colesterol y pániculo bicipital la mas acercada a tener algo de significancia ($-0.21, p= 0.036$) (**Tabla 16**)

Se exploraron los índices de resistencia a la insulina FGIR, HOMA, QUIKI 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 rubro, la función de célula beta sugirió significancia clínica al ser 42% menor en el grupo de **Cr**: 192 ± 128 vs **PI** 330 ± 468 (**NS**) (**Tabla 17**).

Finalmente, los parámetros de esfericidad evaluados, **Huynh-Feldt**, **Greenhouse-Geisser**, y la **epsilon conservadora de Box**, mostraron resultados pobres en relación a la base de datos, ≈ 0.6 para la mayoría de los modelos de **ANOVA**, sin embargo las **P** difirieron (**Tabla 18**).

18. Discusión

En la actualidad, ha crecido la investigación sobre el papel del **Cr** en el metabolismo de los carbohidratos y en especial, de la suplementación con **Cr** para la resistencia a la insulina en sus múltiples formas clínicas. Los efectos del **Cr** en nuestra variable más importante, la **g120**, no han sido paralelamente estudiados en la literatura, ya que las **CTGO** reportadas son en su mayoría de 90 minutos. Usitupa en 26 ancianos intolerantes a la glucosa, usó **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 la administración de 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/d de **Cr**, por ser intermedia entre la menor (200 µg) y la mayor (1000 µg) de las administradas en estudios previos, 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 ya que a diferencia del picolinato, no hay reportes de **nefrotoxicidad** con nicotinato de cromo (32). Otro factor importante en este estudio a diferencia de otros publicados, fue la exclusión de pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales.

Una observación importante en nuestro estudio es el descenso de la **g120** en el grupo **PI** del 17 % vs 2.7 % de incremento al cuarto mes de la **g120** en el grupo de cromo. Hemos atribuido esto a varios factores: a) las **CTGO** 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 **CTGO** 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. b) La misma variabilidad de la **CTOG**, un defecto que se ha criticado siempre a este método, 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. 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 citado anteriormente, encontró que 1000 µg/d de **Cr** por 4 meses la reducía hasta en 20% (**P= 0.05**). Usitupa, por el contrario en un estudio controlado, cruzado, en 10 diabéticos tipo 2, de

Cloruro de Cr 200 μg por seis semanas, la **g0** no se modificó (9). Urberg en un estudio no controlado con 16 ancianos sanos evaluó la **g0** con el uso de 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**, por el contrario se encontró un incremento en la **g0** del 1.8 % en el grupo de Cr, aunque sin ser estadísticamente significativo ($p=0.112$) (Tabla 7) (Figura 2). Respecto a la **i0**, Victoria Liu, en un estudio no controlado, 5g de levadura de cerveza (4 μg de Cr/g) por tres meses en 27 mujeres: 12 con hiperglucemia y 15 con CTGO normales (según los criterios de Fajans y Conn's) encontró cambios importantes entre las **i0** pre y post-suplementación: 27 ± 5 vs. 13 ± 2 ($p=0.001$)(6). Wilson evaluó la **i0** en 26 jóvenes sanos: nicotinato de Cr 220 μg vs. PI por 90 días. No encontró 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 μg vs. PI; la **i0** no presentó variaciones entre los grupos ni en ninguna fase(10). En nuestro estudio la **i0** virtualmente no se modificó. Respecto de la **i120**, 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 (17). Victoria J. K. Liu analizó insulina en la CTGO a las 0, 30', 60', 90', 120' y 180' pero sólo reporta los resultados de **i0**, a los 60' y la suma total de las insulinas (6). 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 este punto, los indicadores de resistencia FGIR, HOMA, QUICKI y célula beta, apuntan a que ambos grupos tuvieron resistencia similar a la insulina, lo que, en cuanto a célula 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.

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

para recibir cloruro de **Cr** 250 μ g vs. **PI**. Los medicamentos hipolipemiantes no se modificaron durante el estudio. No se encontró diferencia en el colesterol entre los grupos (15). Wilson en un estudio **Cr** vs **PI** por 90 días, no encontró diferencias significativas en el colesterol sérico (16). En nuestro estudio se observó una reducción del 21.7 % en los niveles de triglicéridos en el grupo placebo al 4^o mes de tratamiento, sin embargo, no significativo estadísticamente. Los niveles de colesterol sérico total no mostraron cambios en ninguno de los grupos. El colesterol HDL fue analizado por Roeback en 72 pacientes que recibían betabloqueadores, se estudió **Cr** 600 μ g vs. **PI** por 8 semanas, encontró una diferencia entre grupos de 0.15 mmol/L a favor de **Cr** ($P=0.001$)(31). Abraham y cols estudiaron 76 pacientes, **Cr** vs. **PI** y encontraron que en el primer grupo hubo un incremento de 25% en la última medición de HDL ($p= 0.005$)(15). En nuestro estudio el grupo de **Cr** inició más alto que el de **PI** (2.6 %), y presentó una reducción del 1.7 %, (0.02 mmol/l) resultado muy similar al del grupo placebo y ambos sin significancia estadística. En varios estudios controlados (8,9,10) no se encontraron cambios en el colesterol LDL entre el grupo con **Cr** y el **PI**. En nuestro estudio, el grupo de **Cr** presentó un descenso porcentual del 14 % en el primer mes ($p=0.293$) y del 4.7 % en la última medición ($p=NS$) (**Tabla 13**) (**Figura 6**).

La mayor parte de los estudios de **Cr** vs. **PI** no han encontrado cambios significativos en los triglicéridos séricos (9,10,16). En nuestro estudio, los cambios cruzados de 21 % que favorecen clínicamente a **PI**, no son estadísticamente significativos, sobre todo dentro de tratamientos.

En nuestro estudio no detectamos efecto del **Cr** o **PI** en las mediciones antropométricas, sin embargo, la **g0** se correlacionó negativamente con el **IMC** (-12%), lo cual nos ha hecho pensar que esta población de pacientes 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 la población incluida en el estudio.

9.0 Conclusiones

- 1) En cuanto al método, se respetó 100% el diseño, y en ningún momento nos vimos obligados a una realizar modificaciones. Se cumplieron las características de aleatoriedad y de doble ciego del estudio. Todos los enfermos que entraron a su grupo, permanecieron en él. Se cumplió con el procedimiento de la **CTGO** con la técnica establecida por la ADA (25,26), y las variables principales se obtuvieron en el tiempo establecido. Se obtuvo un grado de adherencia 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 logisticas en especial relacionadas con una *n* pequeña. En este momento está en proceso la medición de **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 **CTGO** 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 en estudios similares.
- 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.
- 4) Por lo demás, enfrentamos un grupo de enfermos con **síndrome metabólico** franco, lo cual seguramente habrá sucedido en otros estudios. Sin embargo, es claro que los enfermos en **Cr** diferían en edad, 8 años mayores en edad; en **síndrome metabólico** 1.5 puntos más y en función de célula beta 139 puntos menos que los del grupo placebo.
- 5) No obstante, con este estudio podemos afirmar que el polinicotinato de **Cr** es un compuesto muy bien tolerado y no tóxico en dosis de 800 mcg/día.
- 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.

En conclusión en este estudio no se demostró diferencia significativa en la reducción de la g120 y los lípidos séricos con el tratamiento de polinicotinato de cromo en comparación con placebo.

Bibliografía

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, 2nd 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, 8th 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 supplementation 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, 8th ed, Philadelphia, PA, chapter 51:812-841.
28. Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, MCGoldrick MD: Chromium picolinate toxicity. *J Ann Pharmacotherapy* 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. Roeback J, Jr., Khin Mae Hla, 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.anndeweesaallen.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

21.0 Reporte informado al 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, cromo 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 esté 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

22.0 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

Tabla 1. Características demográficas

Grupo	Pac	Bloque	Sexo	Edad	Comorbilidad	Tratamiento	IMC(Kg/m ²)	ICC	CSM ¹ (0-9)	
C R O M O	1	1	M	63	Diarrea crónica	Pepto bismol,	27	0.97	5	
	2	1	M	80	HAS, DL, HT	Cynoplus, nifedipino,	26	0.99	8	
	5	2	M	54	HAS, DL, obesidad	Captopril, clortalidona	33	1	9	
	7	2	F	60	HT, obesidad	Novotiral	35	0.88	4	
	9	3	F	29	DL	Ninguno	23	0.73	4	
	12	3	F	62	HAS, Obesidad	Captopril, amlodipino	34.7	0.95	4	
	14	4	F	56	DL	Aspirina	26.7	0.82	3	
	16	4	M	33	HT, DL, obesidad	Novotiral	30	0.88	3	
	17	5	F	40	Obesidad	Ninguno	43.2	0.79	2	
	18	5	F	22	Obesidad	Ninguno	30	0.97	3	
	TOTAL	n=10		4M / 6F	50 ± 17	*****	*****	30.7 ± 0.5	0.87±0.08	
	P L A C E B O	3	1	M	52	HT, DL	Novotiral	29	0.94	4
		4	1	M	41	Ninguno	Ninguno	29	0.94	6
		6	2	F	37	HAS	Captopril	29	0.83	7
8		2	M	38	Miastenia gravis	No	34	1	4	
10		3	F	56	HT, Osteoporosis	Eutirox, alendronato	28	0.9	5	
11		3	F	27	Ninguna	Ninguno	22	0.8	2	
13		4	M	51	HAS, DL, Obesidad	Captopril, nifedipino	38.1	1.12	4	
15		4	F	38	Obesidad, HAS	Captopril	58.3	0.89	6	
19		5	M	36	Obesidad	Ninguno	42.3	0.93	4	
TOTAL		n=9		5M / 4F	42 ± 8	*****	*****	33.4 ± 10.3	0.92±0.10	

¹CSM=Componentes del Síndrome Metabólico (un componente por cada uno de los siguientes criterios): intolerancia a la glucosa en ayuno(110 y <126mg/dl), glucosa 2t 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 hepático y renal.

	Cromo			Placebo		
	Inicial	Intermedio	Final	Inicial	Intermedio	Final
Creatinina (mg/dl)	0.87 ± 0.13	0.85 ± 0.17	0.84 ± 0.16	0.94 ± 0.18	***1 ± 0.2	0.88 ± 0.19
BUN (mg/dl)	13.5 ± 2.9	*13.7 ± 2.9	14 ± 2.7	12.6 ± 3.2	16.5 ± 3.5	13.7 ± 3.7
ALP** (mg/dl)	85.8 ± 26.6	83.1 ± 26.5	86.7 ± 25.6	83 ± 30.4	**68.4 ± 26	70.8 ± 21.9
ALT* (UI/l)	36.1 ± 20.3	24.7 ± 7.3	25.5 ± 13.1	40.1 ± 18.5	30.7 ± 17.2	42.8 ± 19.8
AST (UI/l)	34.2 ± 13.2	27.8 ± 9	25.6 ± 9.1	42.8 ± 41.9	26.5 ± 10.7	43.6 ± 35.2
Bilirrubina total (mg/dl)	1.09 ± 0.44	0.97 ± 0.4	0.88 ± 0.4	0.87 ± 0.33	0.82 ± 0.2	0.88 ± 0.3
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.13 ± 0.13	0.1 ± 0.13	0.9 ± 0.14	0.09 ± 0.07	0.07 ± 0.03	0.08 ± 0.03

* $p= 0.015$ cromo intermedio vs placebo intermedio.

** $p= 0.012$ placebo intermedio vs cromo intermedio.

*** $p= 0.058$ placebo intermedio.

Tabla 3 Variables principales al inicio y final del tratamiento

<u>Variable</u>	<u>Cromo</u> n= 10		<u>Placebo</u> n= 9		F	p
	Inicio	Final	Inicio	Final		
Glucemia ayuno (mmol/l)	5.3 ± 0.8	5.4 ± 0.6	5.6 ± 0.8	5.4 ± 0.3	1.47	0.22
Glucemia 2h (mmol/l)	7.4 ± 2.1	7.6 ± 2.4	8.9 ± 1.1	7.3 ± 2.1	1.03	0.077
Triglicéridos (mmol/l)	2.0 ± 1.0	2.3 ± 1.0	2.3 ± 1.0	1.8 ± 0.7	1.81	0.13
Colesterol (mmol/l)	5.3 ± 1.9	5.1 ± 1.1	5.4 ± 0.6	5.2 ± 0.7	0.87	0.48
Colesterol HDL (mmol/l)	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.26	1.0 ± 0.21	1.0 ± 0.08	1.07	0.38
Colesterol LDL (mmol/l)	3.1 ± 1.5	3.0 ± 0.9	3.4 ± 0.5	3.3 ± 0.5	0.55	0.69
Insulina ayuno (μU/ml)	21 ± 20	17 ± 6.0	12 ± 1	12 ± 4	0.43	0.7310
Insulina 2 hr (μU/ml)	75 ± 41	74 ± 47	60 ± 44	101 ± 22	1.9	0.247

Tabla 4. Glucemia mes por mes a las 2 horas (mmol/l)

Mes	<u>Cromo</u> n= 10			<u>Placebo</u> n= 9		
	M	EEM	95% IC	M	EEM	95% IC
Inicial	7.4	0.68	5.8-8.9	*8.8	0.37	8.1-9.7
1°	7.6	0.51	6.4-8.7	**7.4	0.55	6.1-8.6
2°	7.4	0.82	5.5-9.2	7.1	0.76	5.3-8.8
3°	7.3	0.61	5.8-8.6	7.6	0.84	5.6-9.6
4°	7.6	0.79	5.8-9.8	7.3	0.77	5.5-9.1
Total	7.44	0.30	6.8-8.0	7.71	0.30	7.1-8.3

*P= 0.031 Placebo inicial vs cromo inicial.

**p= 0.048 Placebo inicial vs placebo primer mes.

M= Media, EEM= Error estandar

Tabla 5. Glucemia a las 2 horas por bloques.

Mes	Bloques										Total	
	1		2		3		4		5			
	M	EEM	M	EEM	M	EEM	M	EEM	M	EEM	M	EEM
Inicial	*8.08	0.11	9.67	0.28	8.47	0.24	8.23	1.10	5.16	1.10	8.07	0.42
1°	7.87	0.86	***9.59	0.28	7.15	0.43	6.15	0.50	6.37	0.24	7.48	0.36
2°	**8.9	1.4	9.38	0.63	6.51	0.55	6.27	0.99	4.48	0.35	7.25	0.55
3°	7.52	0.81	9.89	0.76	6.69	0.44	6.76	1.13	5.02	0.86	7.42	0.49
4°	5.84	0.74	8.60	1.09	8.06	0.82	8.01	1.78	6.30	0.86	7.48	0.54
Total	7.64	0.42	9.43	0.29	7.37	0.27	7.08	0.51	5.44	0.35	7.54	0.21

* $P= 0.031$ Bloque 1 inicial.

** $p= 0.003$ Bloque 1, 2° mes.

*** $p= 0.083$ Bloque 2, 2° mes.

Tabla 6. Fallas (g120 >7.7 mmol/l).

Variable	Cromo		Placebo	
	n	%	n	%
Éxito	*23	31	23	31
Falla	17	23	11	15

* $P= 0.368$

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

Mes	<u>Cromo</u> n= 10			<u>Placebo</u> n= 9		
	M	EEM	95% IC	M	EEM	95% IC
Inicial	5.3	0.26	4.7-5.9	5.6	0.26	5.0-6.2
1°	5.5	0.20	5-5.9	5.5	0.15	5.1-5.8
2°	5.5	0.22	5-5.9	5.2	0.17	4.9-5.6
3°	5.2	0.23	4.7-5.7	5.5	0.24	4.9-6.0
4°	*5.4	0.22	4.9-5.9	5.4	0.13	5.0-5.7
Total	5.4	0.10	5.2-5.6	5.4	0.09	5.3-5.6

*P= 0.112 cromo 4° mes vs placebo 4° mes.

M= Media, EEM= Error estandar de la media, IC= Intervalo de confianza

Tabla 8. Insulina en ayunas (μ U/ml)

Mes	<u>Cromo</u> n= 10		<u>Placebo</u> n= 9			
	M	DE	95% IC	M	DE	95% IC
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		

M= Media,, IC= Intervalo de confianza

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

Mes	Cromo n= 10			Placebo n= 9		
	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 al segundo mes

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

Mes	Cromo n= 10			Placebo n= 9		
	M	EEM	95% IC	M	EEM	95% IC
Inicial	*2.0	0.3	1.3-2.7	2.3	0.3	1.6-3.0
1°	**2.1	0.3	1.3-2.9	2.5	0.4	1.5-3.4
2°	2.2	0.3	1.5-2.8	2.1	0.3	1.4-2.9
3°	2.4	0.4	1.4-3.3	2.1	0.4	1.2-3.0
4°	2.3	0.3	1.5-3.0	1.8	0.2	1.2-2.4
Total	2.2	0.1	1.9-2.5	2.2	0.2	1.9-2.5

*p = 0.031 cromo vs placebo inicial.

**p = 0.048 cromo vs placebo de primer mes

M= Media. EEM= Error estandar de la media. IC= Intervalo de confianza

Tabla 11. Colesterol mes por mes (mmol/l)

Mes	<u>Cromo</u> n= 10			<u>Placebo</u> n= 9		
	M	EEM	95% IC	M	EEM	95% CI
Inicial	4.7	0.61	3.9-6.7	5.3	0.20	4.9-5.9
1°	*4.3	0.27	4.0-5.3	5.4	0.26	4.9-6.1
2°	4.8	0.35	4.1-5.8	5.5	0.28	4.5-5.8
3°	4.8	0.45	4.1-6.1	5.5	0.37	4.5-6.3
4°	4.7	0.37	4.3-6.0	5.3	0.27	4.6-5.9
Total	4.7	0.18	4.6-5.4	5.4	0.11	5.1-5.6

* $p = 0.120$ cromo vs placebo de primer mes.

M= Media, EEM= Error estandar de la media, IC= Intervalo de confianza

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

Mes	<u>Cromo</u> n= 10			<u>Placebo</u> n= 9		
	M	EEM	95% IC	M	EEM	95% IC
Inicial	1.12	0.10	0.88-1.85	1.09	0.06	0.92-1.22
1°	1.06	0.11	0.81-1.31	1.12	0.07	0.95-1.28
2°	1.05	0.70	0.89-1.21	1.12	0.06	0.96-1.28
3°	*1.08	0.67	0.93-1.24	1.06	0.05	0.93-1.19
4°	1.10	0.08	0.91-1.29	1.07	0.02	1.0-1.14
Total	1.08	0.03	1.0-1.1	1.09	0.02	1.03-1.14

* $P = 0.144$ cromo vs placebo de tercer mes.

M= Media, EEM= Error estandar de la media, IC= Intervalo de confianza

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

Mes	Cromo n= 10			Placebo n= 9		
	M	EEM	IC	M	EEM	IC
Inicial	3.16	0.47	2.08-4.2	3.44	0.16	3.0-3.8
1°	*2.69	0.17	2.2-3.0	3.36	0.19	2.9-3.8
2°	3.06	0.29	2.3-3.7	3.26	0.31	2.5-3.9
3°	3.0	0.32	2.2-3.7	3.43	0.29	2.7-4.1
4°	3.01	0.30	2.3-3.6	3.35	0.20	2.8-3.8
Total	2.98	0.14	2.7-3.2	3.37	0.10	3.1-3.5

* $p = 0.293$ cromos vs placebo de primer mes

M= Media, EEM= Error estandar de la media, IC= Intervalo de confianza

Tabla 14. Mediciones Antropométricas

	Cromo			Placebo			F	p
	M	EEM	95% CI	M	EEM	95% IC		
Pliegue bicipital (mm)	14.7	1.0	12.16.7	17.3	1.5	14.2-20.3	49.9	0.00
Pliegue tricipital (mm)	22.9	1.1	20.6-25.2	26.2	1.8	22.5-29.8	0.52	0.47
Pliegue subescapular (mm)	29.3	1.4	26.5-32.1	31.2	1.7	27.6-34.7	0.15	0.70
Pliegue suprailiaco (mm)	27.3	1.5	24.2-30.4	32.9	1.8	29.2-36.5	1.16	0.29
Pliegue de pierna (mm)	13.2	0.8	11.5-15.0	17.2	1.8	13.5-20.9	0.99	0.33
CMB (cm)	34.1	0.5	33-35.2	36.5	1.1	34.2-38.7	0.90	0.35
Peso (kg)	78.8	1.6	75.6-82.1	86.8	3.6	79.5-94.2	1.0	0.33

Tabla 15. Correlación de las mediciones antropométricas

Variables	Pb	Pt	Pp	Pse	Psi	IMC
Pt	0.77	1.0	0.85	0.82	0.80	0.79
Pp	0.66	0.85	1.0	0.67	0.73	0.71
Pse	0.86	0.82	0.67	1.0	0.88	0.85
Psi	0.89	0.80	0.73	0.88	1.0	0.80
IMC	0.72	**0.79	0.71	0.85	0.80	1.0
ICC	0.26	0.05	0.07	0.18	0.28	0.27
g0	*-0.45	-0.22	-0.16	-0.35	-0.46	-0.12

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.

* $p = 0.00001$

** $p = 0.00001$

Tabla 16. Correlación de las mediciones antropométricas

Variables	Pb	Pp	Psi	IMC	ICC
g120si	-0.14	-0.003	-0.14	-0.06	-0.00
TG	-0.15	-0.05	-0.09	-0.03	0.22
Colesterol	*-0.21	0.02	-0.10	-0.01	0.16
HDL	0.10	0.10	0.01	-0.07	-0.25
LDL	-0.20	0.03	-0.07	0.02	0.16

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.

* $p = 0.036$

Tabla 17. Indicadores de resistencia a la insulina*

Indicador	Cromo		Placebo	
	M	DE	M	DE
FGIR	7.6 ± 6.9		6.6 ± 3.9	
HOMA	5.6 ± 4.2		8.7 ± 14	
QUICKY	0.22 ± 0.4		0.22 ± 0.4	
C. Beta	192 ± 2.0		330 ± 46	

*NS

Tabla 18. Esfericidad

Variable	I	GL	F	Regular	H-F	G-G	Box	G-G Epsilon
g120	r*g	4	1.03	0.40	0.40	0.39	0.32	0.77
g0	r*g	4	1.47	0.22	0.23	0.24	0.24	0.62
l0	g*r	3	0.43	0.73	0.69	0.64	0.53	0.60
i120	g*r	3	1.9	0.22	0.21	0.34	0.45	0.67
Colesterol	r*g	4	0.87	0.48	0.47	0.45	0.36	0.65
H		4	1.07	0.38	0.37	0.37	0.31	0.74
Hd HDL	r*g							
LD		4	0.55	0.69	0.66	0.62	0.46	0.65
LDL	r*g							
TG		4	1.81	0.13	0.13	0.14	0.19	0.86
TGTG	r*g							

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

VARIABLE	DEFINICION DE VARIABLES			
	CONCEPTUAL	OPERACIONAL	CATEGORIA / ESCALA	
Edad	Años de vida cronológica	Edad del paciente en año	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Género del paciente	Género del paciente	Cualitativa Dicotómica	1: Masculino 2: Femenino
Talla	Estatura del paciente	Estatura del paciente en metros	Cuantitativa	Metros
Peso	Peso actual del paciente	Peso en kilogramos en cada evaluación mensual	Cuantitativa Discreta	Kilogramos
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la talla del paciente	Peso entre talla al cuadrado. Util para definir y graduar obesidad	Cuantitativa Discreta	Peso(Kg) / Altura * (m*)
Panículo bicipital	Medición antropométrica estandarizada	Plicometría a nivel bicipital	Cuantitativa Discreta	(mm)
Panículo tricpital	Medición antropométrica estandarizada	Plicometría a nivel tricpital	Cuantitativa Discreta	(mm)
Panículo supraescapular	Medición antropométrica estandarizada	Plicometría a nivel supraescapular (mm)	Cuantitativa Discreta	(mm)
Panículo suprailiaco	Medición antropométrica estandarizada	Plicometría a nivel suprailiaco	Cuantitativa Discreta	(mm)
Panículo de pierna	Medición antropométrica estandarizada	Plicometría a nivel cara interior de pierna	Cuantitativa Discreta	(mm)
Circ. Media de pierna	Medición antropométrica estandarizada	Medición del perímetro de la pierna	Cuantitativa Discreta	(mm)
Circ. Media de brazo	Medición antropométrica estandarizada	Medición del perímetro del brazo	Cuantitativa Discreta	(mm)
Creatinina sérica	Marcador de daño renal	Concentración sérica de creatinina	Cuantitativa continua	(mg/dl)
Nitrógeno ureico sanguíneo	Marcador de daño renal	Concentración sérica de nitrógeno ureico	Cuantitativa continua	(mg/dl)
Urea	Marcador de daño renal	Urea calculada partir del BUN	Cuantitativa continua	(mg/dl)
Colesterol	Marcador de riesgo CV	Concentración sérica de colesterol	Cuantitativa continua	(mg/dl)
Triglicéridos	Marcador de SM	Concentración sérica de triglicéridos (mg/dl)	Cuantitativa continua	(mg/dl)
Colesterol HDL	Marcador de riesgo CV	Concentración sérica de HDL (mg/dl)	Cuantitativa continua	(mg/dl)
Colesterol LDL	Marcador de riesgo CV	Concentración sérica de LDL (mg/dl)	Cuantitativa continua	(mg/dl)
Fosfatasa alcalina	Marcador de daño hepático	Concentración sérica de FA	Cuantitativa continua	(UI/L)
Alanino transferasa	Marcador de daño hepático	Concentración sérica de ALT	Cuantitativa continua	(UI/L)
Aspartato transferasa	Marcador de daño hepático	Concentración sérica de AST	Cuantitativa continua	(UI/L)
Cromo	Marcador de deficiencia en IG	Concentración de cromo en suero basal y a las 2 horas	Cuantitativa continua	(mcg/ml)

CV= Cardiovascular, SM= Síndrome metabólico, FA= Fosfatasa alcalina, IG= Intolerancia a la glucosa.

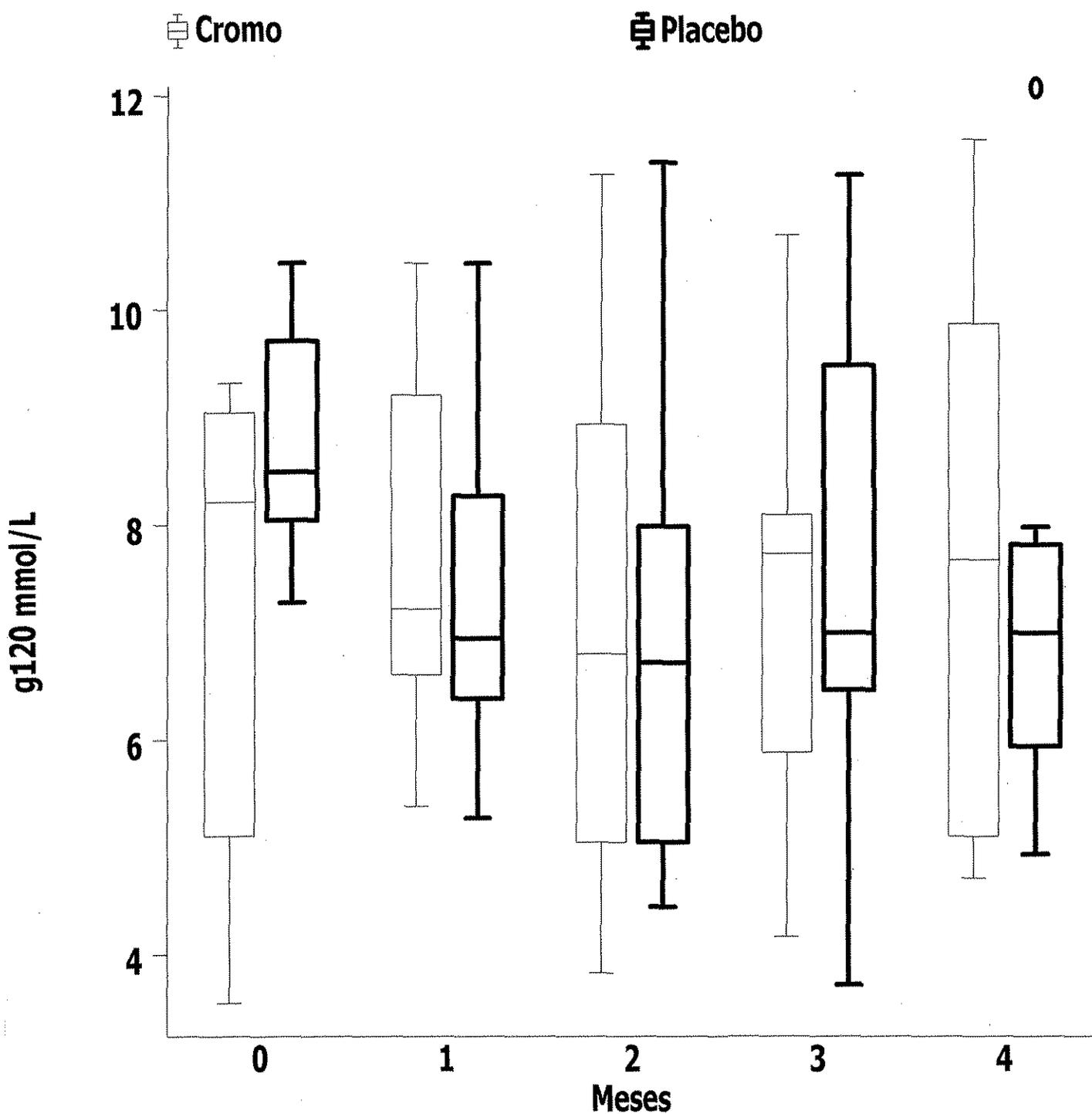


Figura 1

Glucosa sanguínea a las 2 horas, mes por mes en ambos grupos.
p= 0.031 Placebo vs cromo inicial.

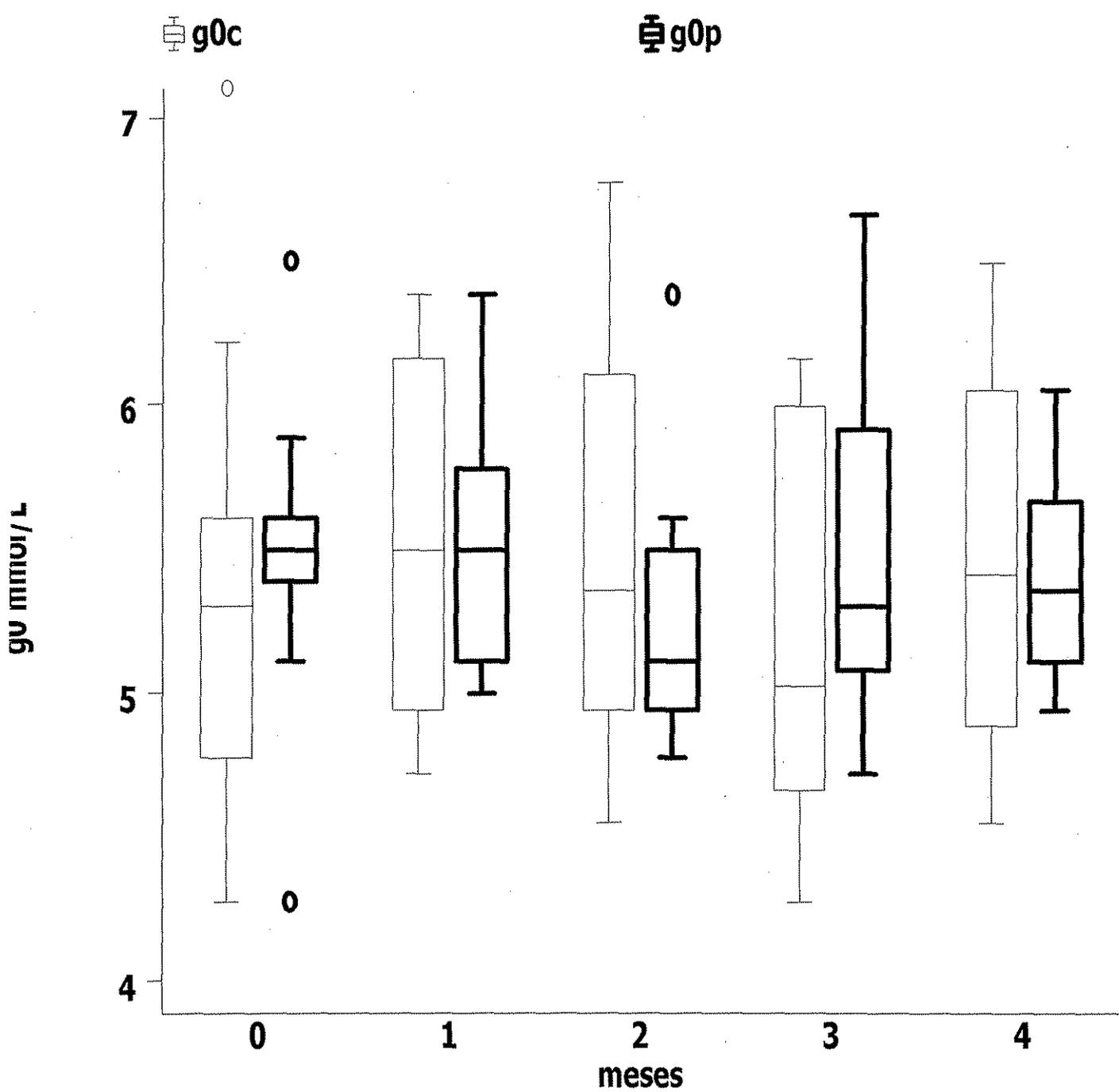


Figura 2

Glucosa sanguínea basal mes por mes en ambos grupos.
p= 0.112 Placebo vs cromo al 4º mes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

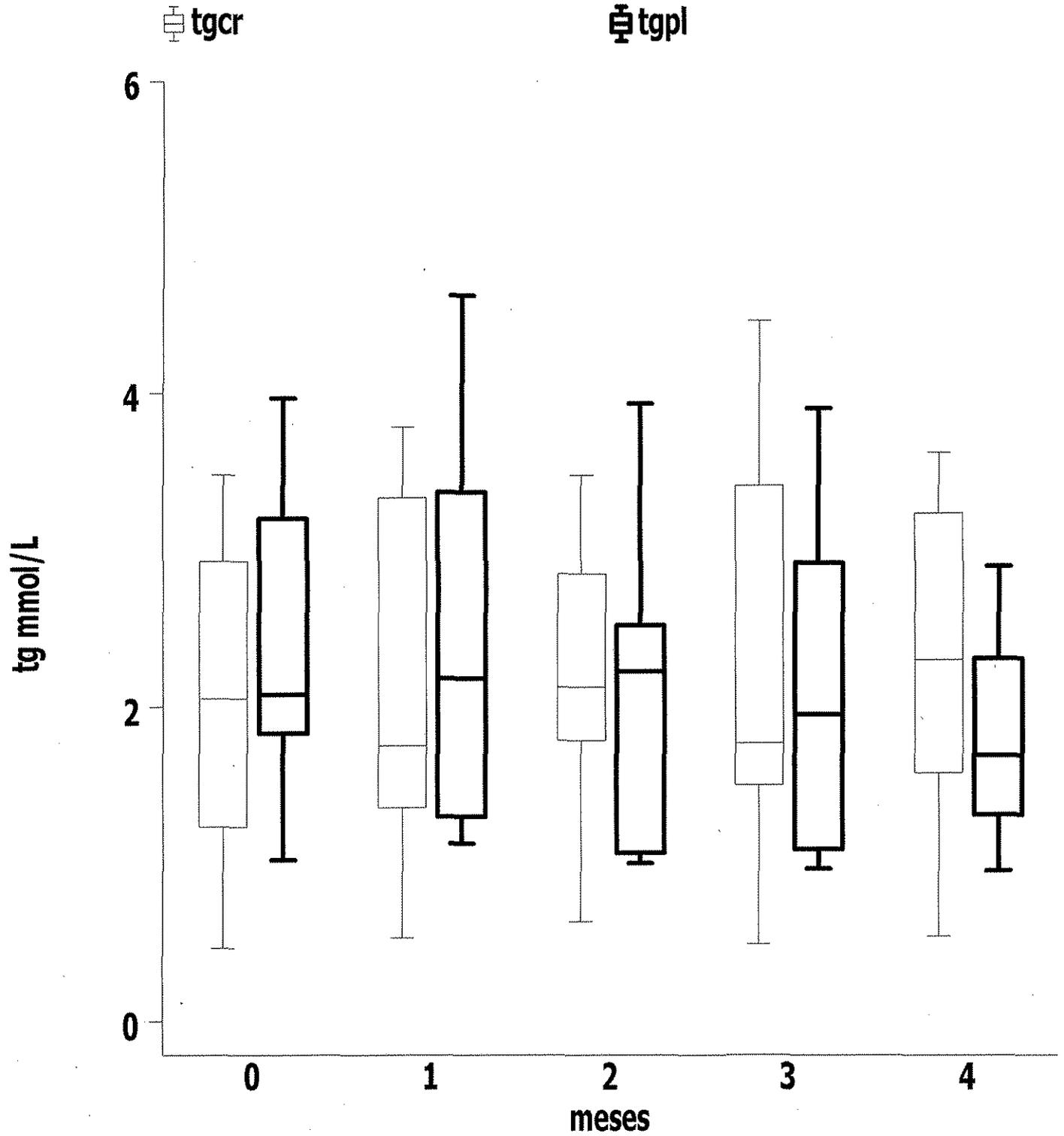


Figura 3

Triglicéridos séricos mes por mes en ambos grupos
p= 0.031 Placebo vs cromo inicial.

◻ colecr

◻ colepl

54

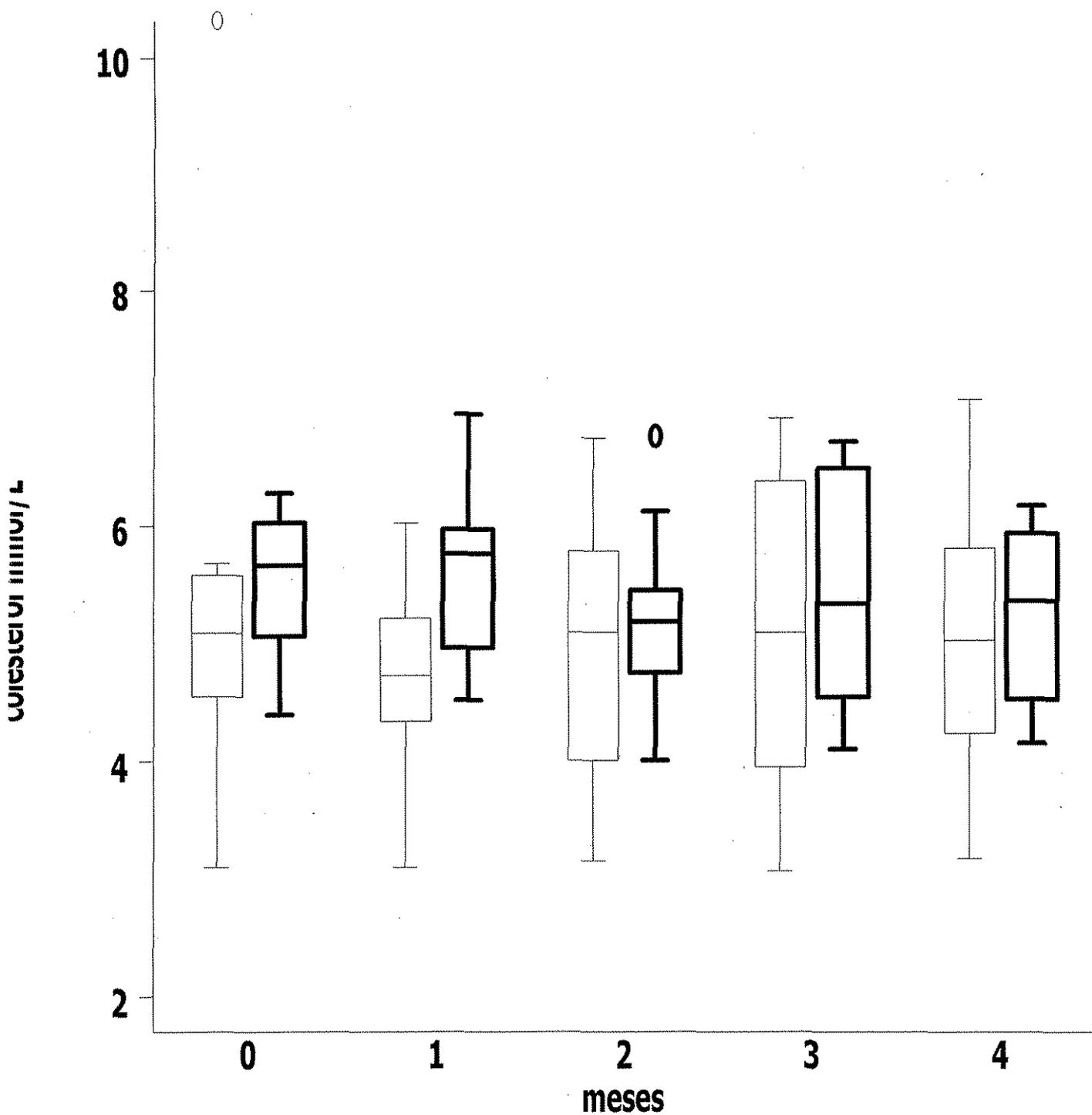


Figura 4

Colesterol sérico mes por mes en ambos grupos.
p= 0.120 placebo vs cromo 1º mes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

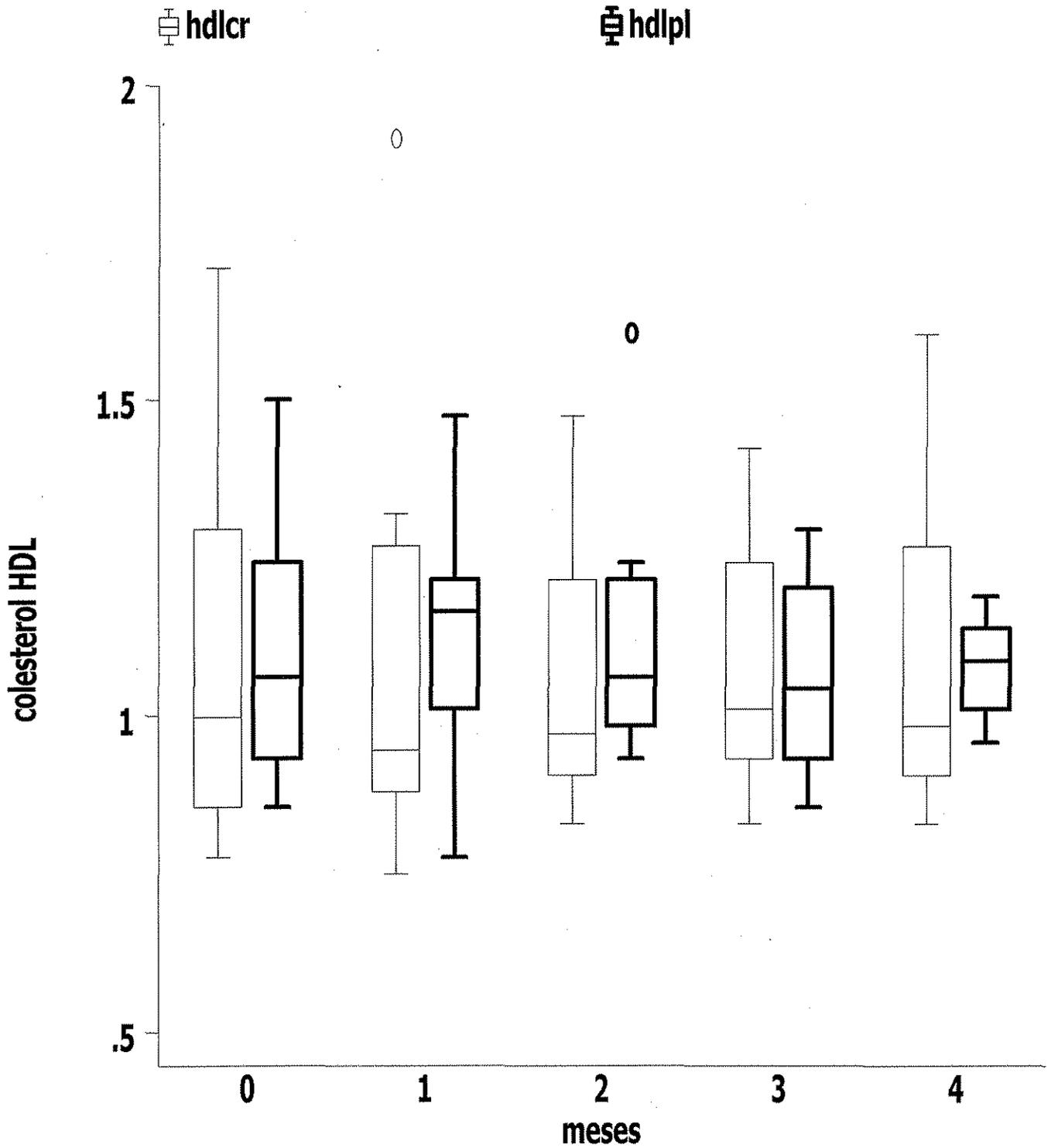


Figura 5

Colesterol HDL mes por mes en ambos grupos.
p=0.144 Placebo vs cromo en 3º mes.

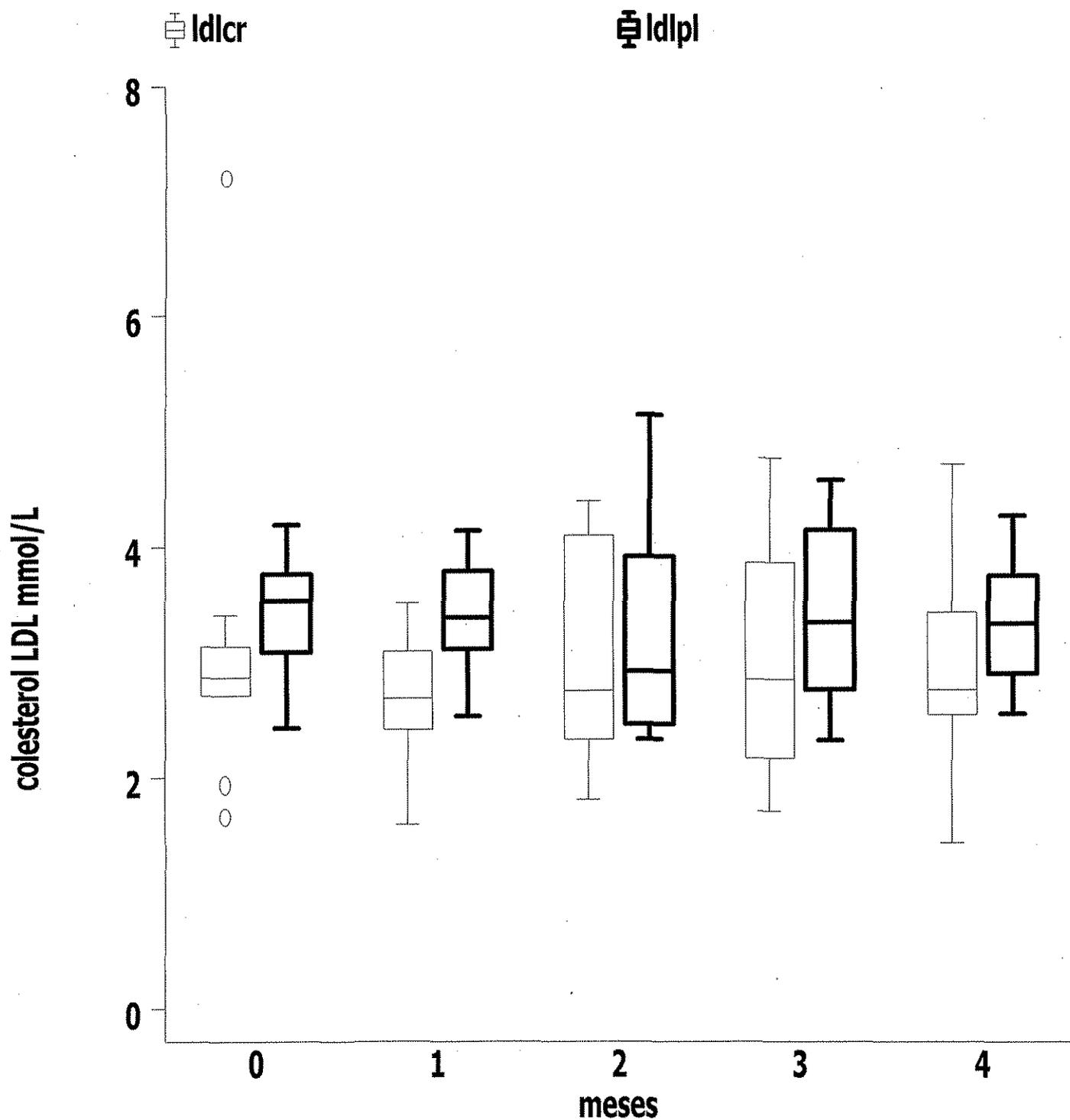
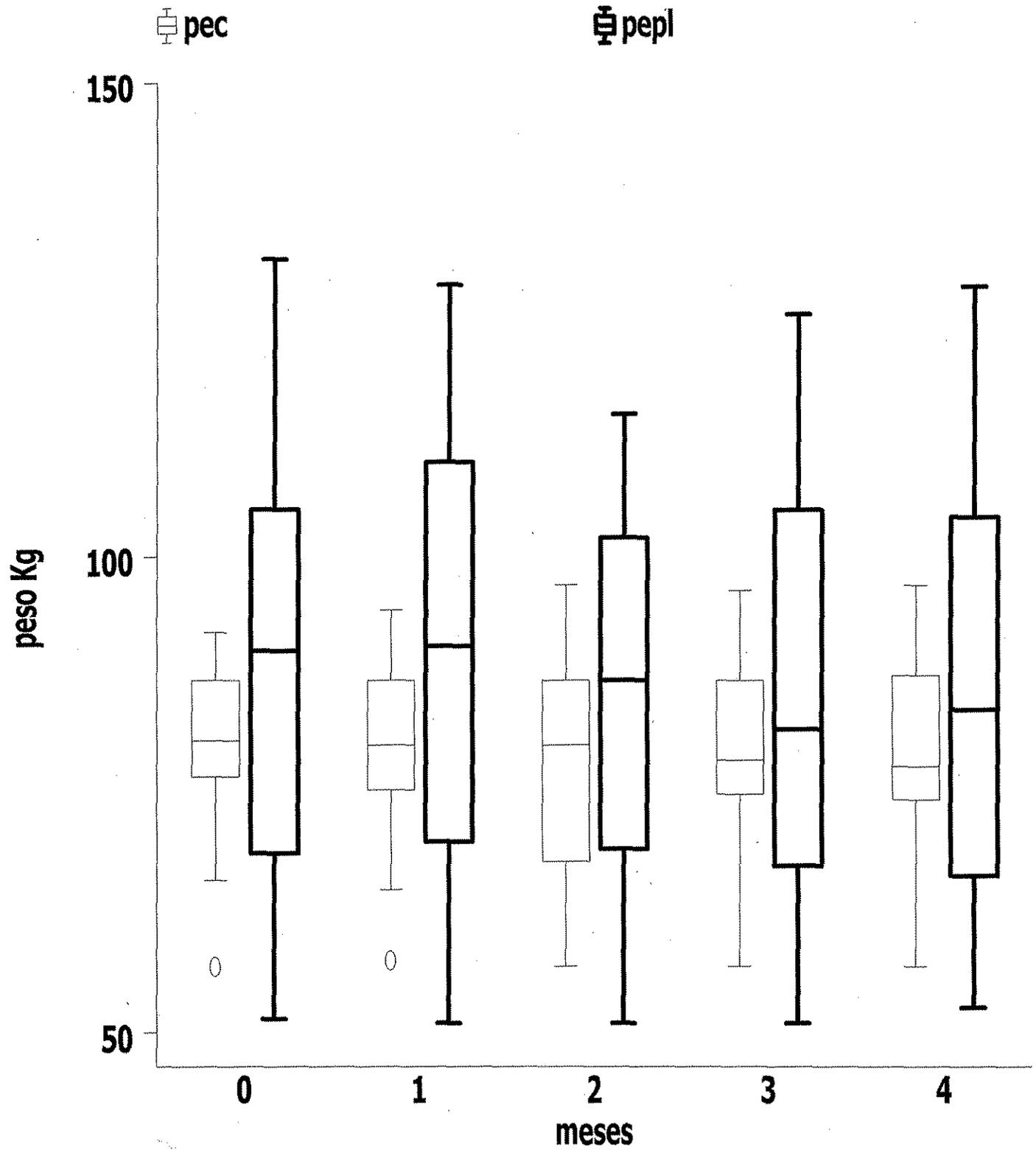


Figura 6

Colesterol LDL mes por mes en ambos grupos.
 $p = 0.293$ como vs placebo 1º mes.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

**Figura 7**

Peso en kilogramos mes por mes en ambos grupos.
 $p= 0.33$

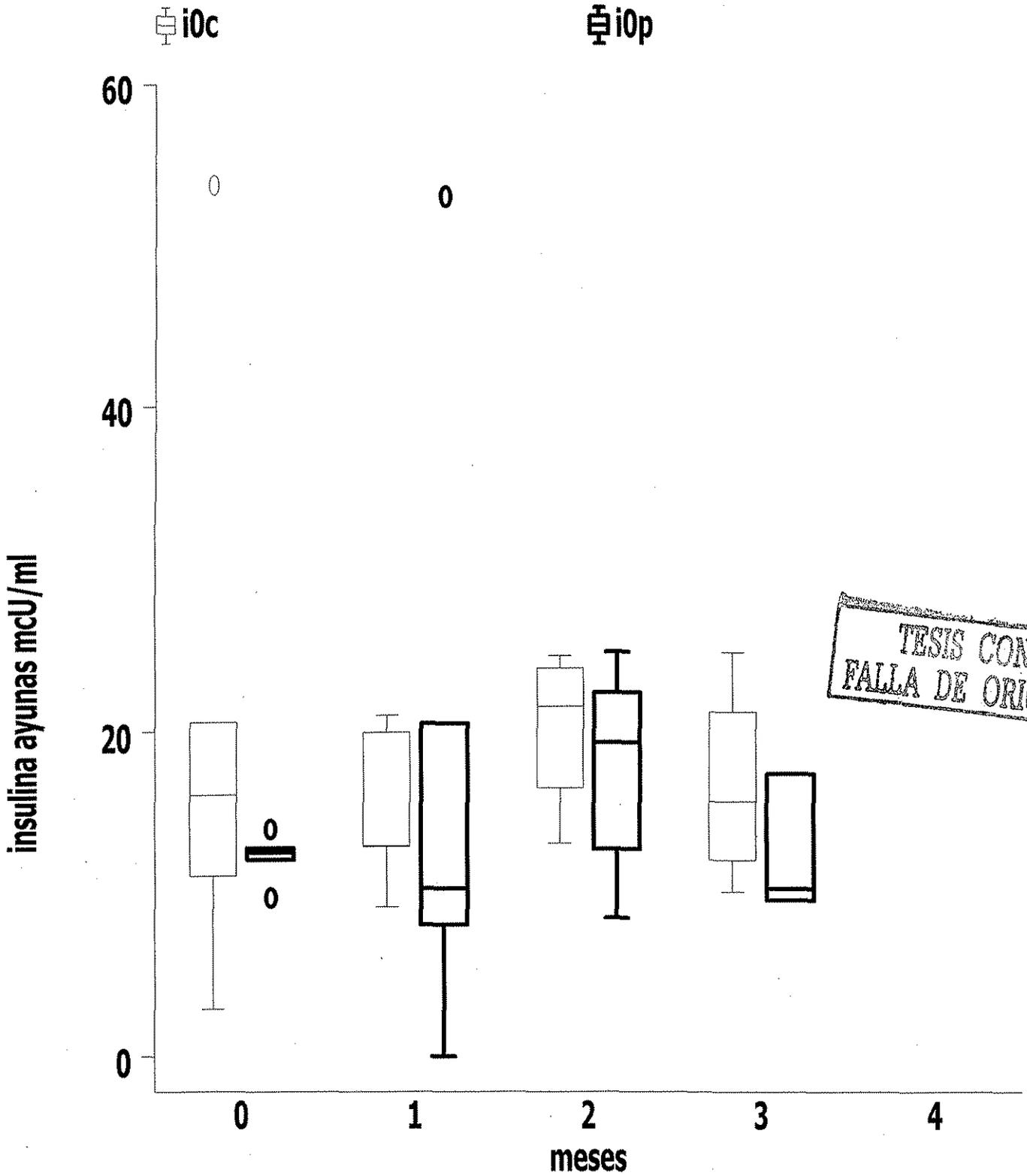


Figura 8

Insulina en ayunas mes por mes en ambos grupos.

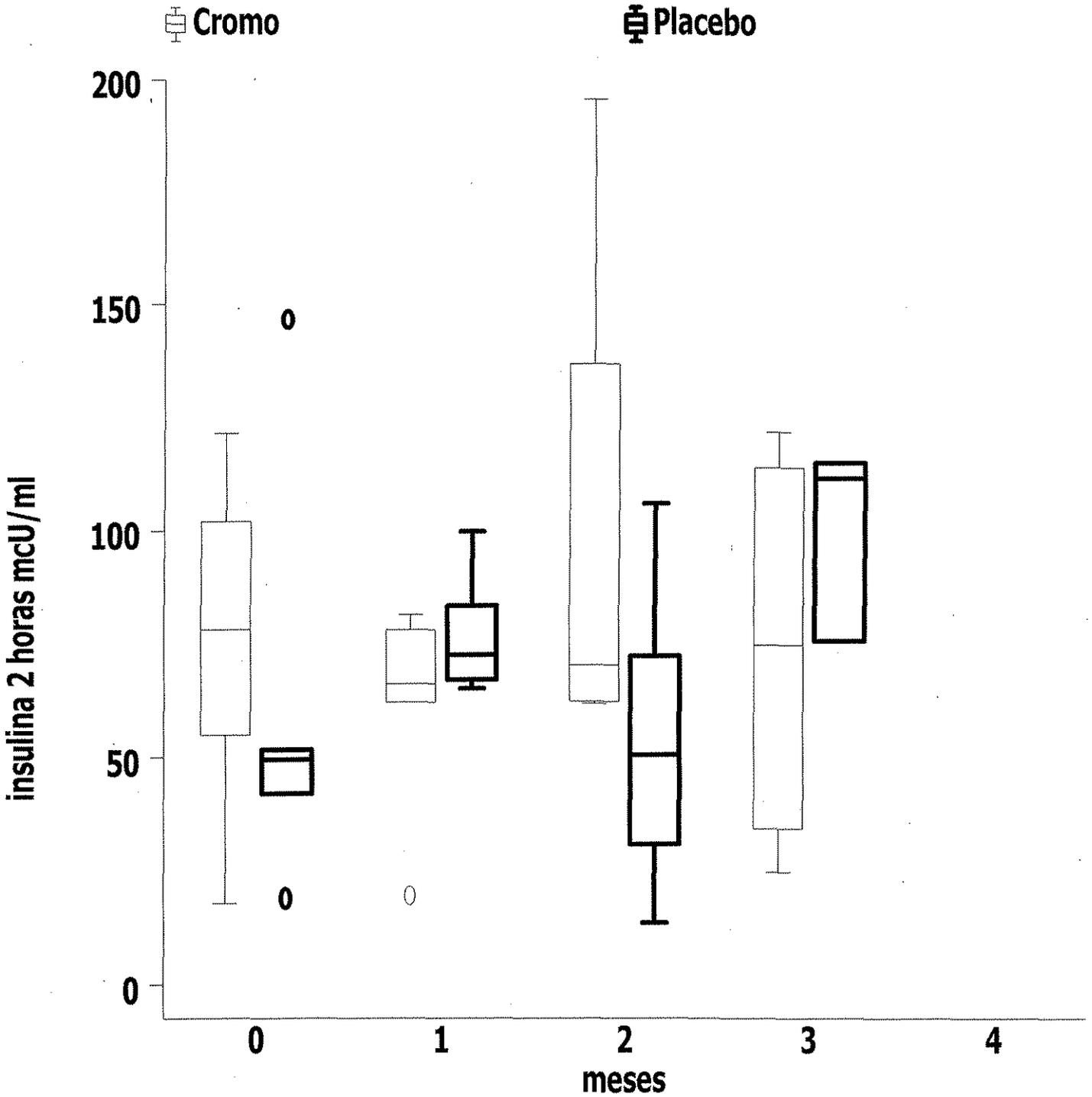


Figura 9

Insulina a las 2 horas mes por mes en ambos grupos.
p= 0.247

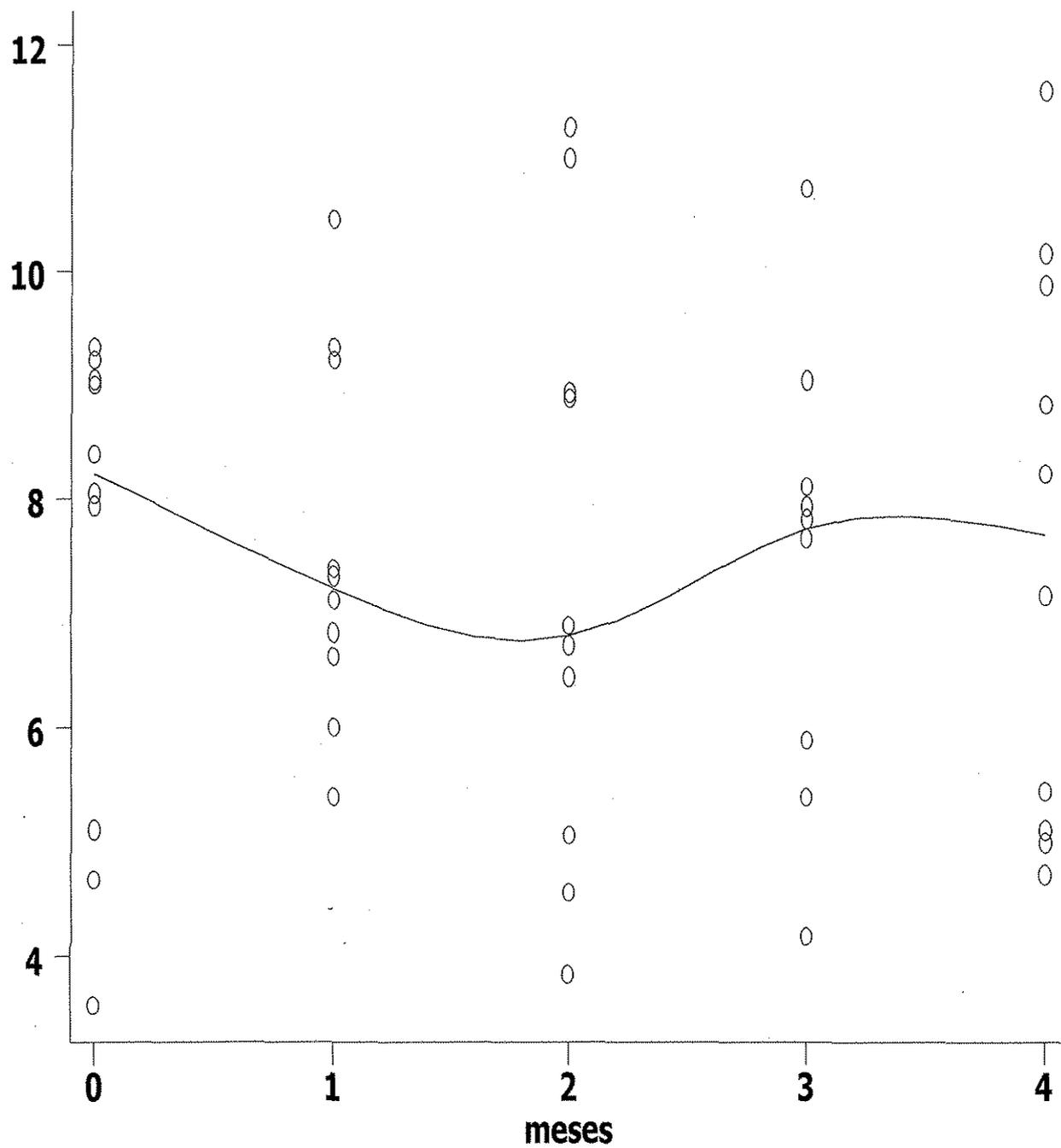


Figura 10

Glucosa sérica a las 2 horas mes por mes en el grupo de Cromo.

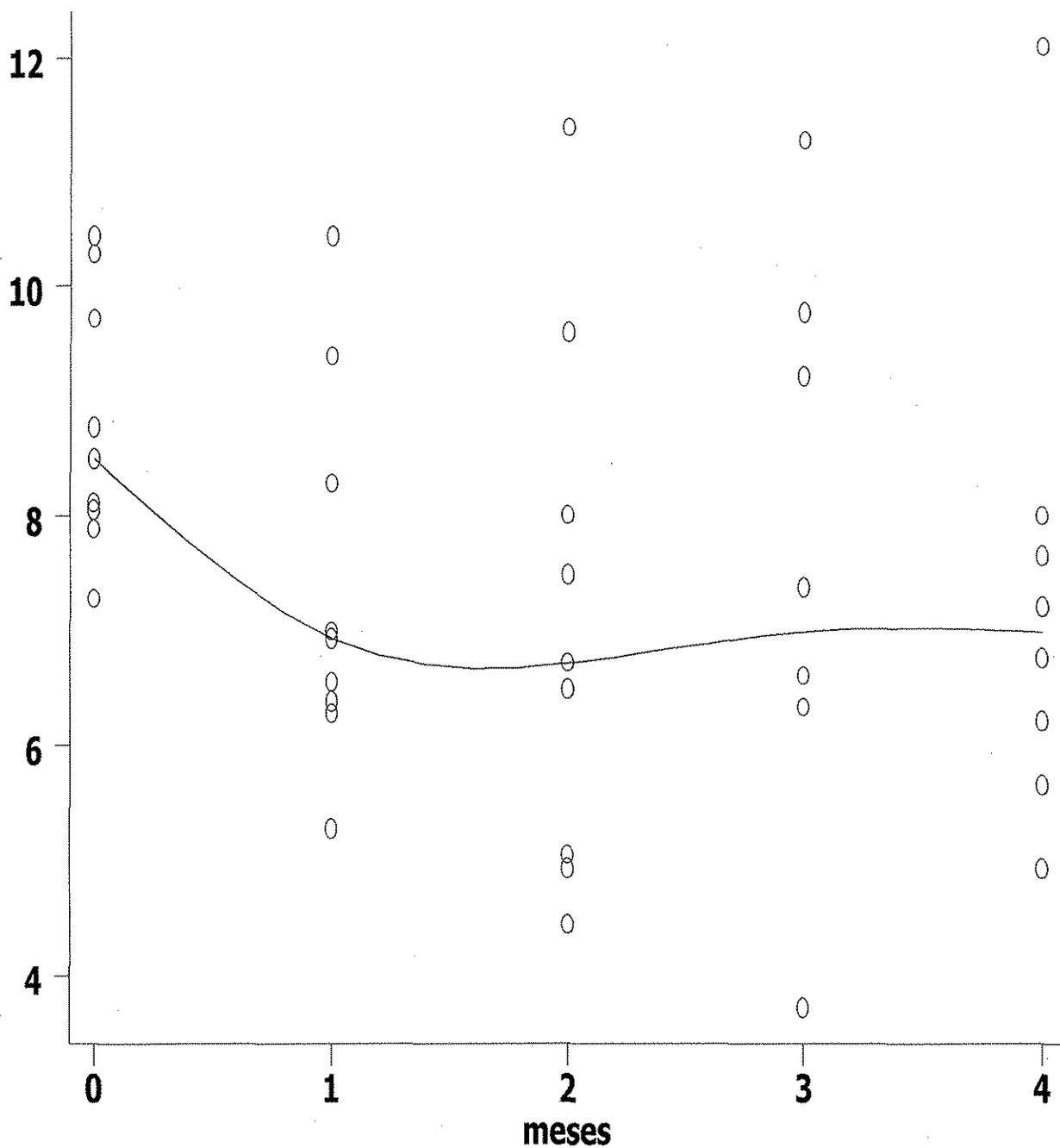


Figura 11

Glucosa sérica a las 2 horas mes por mes en el grupo placebo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN