



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

SUPLEMENTACIÓN DE CROMO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO II

NICOL JOHNSTON ACEVEDO
ALOMA PEREIRA FLORES

Revisión presentada a la Facultad de Medicina de la Universidad Finis Terrae, para optar
al grado de Licenciada en Nutrición y Dietética

Profesor Guía: Pablo Cortés Segovia
Profesor Guía: Adela Walter Araya

Santiago, Chile
2016

ÍNDICE

RESUMEN	III
INTRODUCCIÓN	1
EL CROMO.....	2
REQUERIMIENTO DE CROMO.....	3
FUENTES ALIMENTARIAS Y FARMACÉUTICAS	3
POSIBLE MECANISMO DE ACCIÓN DEL CROMO SOBRE LA INSULINA	4
TOXICIDAD DEL CROMO.....	6
MATERIALES Y MÉTODOS	6
ANÁLISIS	6
CONCLUSIÓN.....	9
BIBLIOGRAFÍA	10

RESUMEN

La diabetes tipo II es una enfermedad multifactorial la cual se caracteriza por la disminución de la secreción o actividad de la insulina, lo que produce un aumento de la glucosa en la sangre (hiperglicemia). Se presenta generalmente en edad avanzada y es asociada directamente con la obesidad androide o central.

Para el tratamiento de esta patología se deben considerar varios aspectos, los cuales abarcan: alimentación, ejercicio físico y tratamiento farmacológico. Con respecto a la dietoterapia se indican alimentos de bajo índice y carga glicémica considerando el conteo de hidratos de carbono y la restricción de azúcares simples.

Como consecuencia de la enfermedad se produce un aumento en la utilización de micronutrientes generando un mayor requerimiento de estos. Dentro de los elementos traza, se ha encontrado evidencia sobre el posible beneficio de la suplementación con cromo, siendo éste determinante para el metabolismo de la glucosa.

El cromo es un elemento esencial en los seres humanos, el cual tiene la capacidad de aumentar la sensibilidad de insulina potenciando el efecto del factor de tolerancia a la glucosa.

El objetivo principal fue revisar los resultados de los estudios y realizar una conclusión para tener un juicio objetivo de la posible mejora de la patología.

Como resultado de la revisión, la evidencia científica indica cambios favorables en la sensibilización de la insulina con este suplemento, lo que influye en los niveles de glucosa ayudando a mantener un control metabólico. Se abren nuevas interrogantes, sobre si éste elemento podría formar parte del tratamiento de los pacientes diabéticos tipo II para su manejo; sin embargo los diseños aplicados en los estudios difieren unos de otros, presentando heterogeneidad para poder llegar a una conclusión significativa.

Palabras claves: Cromo, Diabetes Mellitus, Insulina, Glicemia.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II es un trastorno metabólico crónico no transmisible que se ha convertido en un importante problema de Salud Pública a nivel mundial. El número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014 (14). En Chile, la encuesta nacional de salud del año 2009-2010, demuestra un aumento en un 9,4% promedio nivel nacional, con un 8,4% y 10,4% en hombres y mujeres respectivamente, en comparación a la encuesta nacional de salud del año 2003 (12).

La enfermedad es causada por el déficit en la secreción de la insulina o una pérdida en su sensibilidad / funcionalidad de esta. La insulina es una hormona del tipo anabólica cuya función metabólica es permitir o facilitar la entrada de la glucosa a la célula; es secretada por las células beta del páncreas y sus niveles plasmáticos son regulados por los niveles de glucosa sanguínea. (14)

La acumulación de glucosa a nivel plasmático (Hiperglicemia) y su déficit a nivel intracelular, son causas de alteraciones metabólicas y del daño sistémico de la enfermedad. (14)

Este trastorno metabólico provoca múltiples consecuencias en la salud de los pacientes a largo plazo si no se sigue un tratamiento óptimo, generando complicaciones las cuales pueden dañar al corazón, los vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios. Dentro de las patologías asociadas, encontramos la neuropatía diabética que se caracteriza por la reducción del flujo sanguíneo, incrementando el riesgo de úlcera en los pies, infección, y en última instancia, amputación. Asimismo, se puede presentar retinopatía diabética, siendo una causa importante de ceguera, dañando los vasos sanguíneos de la retina. Cabe destacar que la diabetes se encuentra entre las principales causas de insuficiencia renal a nivel mundial. (14)

Además del tratamiento tradicional de la diabetes, gran parte de los pacientes utilizan terapias alternativas para reducir los niveles séricos de glucosa. Se estima que el 30% de

los pacientes diabéticos utilizaría algún tipo de terapia alternativa, dentro del cual, el 6% utilizaría suplemento de cromo (7).

El objetivo del trabajo, fue revisar la evidencia existente entre los años 1999 – 2016 sobre los suplementos de cromo en el paciente diabético tipo II y de esta manera, poder determinar la efectividad de la terapia para su uso recomendado a futuro.

Para entender la relación entre la enfermedad y el Cromo, es necesario conocer las características de este mineral.

El Cromo

El cromo es un elemento traza que debe ser aportado directamente de la dieta ya que no puede ser sintetizado por nuestro cuerpo de manera endógena (15). Lo encontramos en mayor proporción en la naturaleza en forma de cromo trivalente (+3) el cual se absorbe a nivel intestinal, principalmente en yeyuno (11). El mecanismo de absorción de este elemento, no se conoce con precisión, pero se postula que se produciría por difusión o por una proteína transportadora.

El ambiente del tracto gastrointestinal y ligandos provenientes de alimentos y suplementos, son trascendentales para la absorción del mineral. Existen algunos compuestos que van a aumentar la absorción, como la metionina, histidina, ácido ascórbico y ácido nicotínico; éstos van a quelar al cromo y de este modo evitar la precipitación en el medio alcalino del intestino delgado. Otros compuestos van a inhibir su absorción como lo son fitatos y antiácidos. Los fitatos, al igual que los compuestos anteriores, van a quelar al cromo pero esta vez se va a inhibir el transporte del cromo a través del intestino delgado (11, 10). El porcentaje de absorción va a ir en un rango de 0,4 a un 2% con una ingesta promedio de 40 a 240 ug/día. En pacientes sanos, la reabsorción tubular renal oscila entre un 80 – 95%. (10, 11)

El cromo trivalente (+3) absorbido, va a ser excretado por vía renal (0,5-0,05 ug/día) (9) y en pequeñas cantidades a través del cabello, sudor y bilis (11).

Algunas situaciones generan alteraciones en el metabolismo del cromo promoviendo una mayor excreción de este, como ocurre con dietas altas en azúcares simples, hiperglicemia, lactancia, infecciones virales y bacterianas, trauma físico, ejercicio agudo, entre otras (11).

Cabe destacar que en avanzada edad la retención de cromo disminuye y se altera su metabolismo, por lo que la concentración de cromo en la orina y en suero disminuye con la edad.

Requerimiento de Cromo

Según el “National Research Council” de los EEUU la estimación de la ingesta dietaria diaria del cromo para adultos es de 50-200 ug/día (1). Por otra parte la Unión Europea indica un requerimiento de 40 ug/día. En Estados Unidos y los países industrializados, la ingesta mínima recomendada no se alcanza a cubrir con la dieta. Se estima una ingesta de 25 ug/día para hombres y 33 ug/día para mujeres (11). La situación de ingesta en Chile no ha sido reportada.

Fuentes alimentarias y farmacéuticas

Las Fuentes alimentarias de este mineral son diversas, entre ellas podemos mencionar la levadura de cerveza con un mayor aporte (2).

Las carnes procesadas, los productos de grano entero, los cereales ricos en salvado, el brócoli, las nueces, y la yema de huevo son ricas fuentes de cromo. Otras fuentes con menor aporte incluyen: pera, tomate, champiñón, cebada, avellana, chuleta de cerdo, maíz integral y ternera (2) (Cuadro 1).

Además, se encuentra en suplementos alimenticios en distintas formas farmacéuticas, los cuales se destacan: cloruro de cromo, picolinato de cromo, nicotinato de cromo y citrato de cromo. Siendo el picolinato el compuesto con mayor absorción en el organismo.

Cuadro 1. Fuentes alimentarias de cromo

Alimentos	Contenido de cromo (ug/100gr)
Pera	27
Tomate	20
Champiñón	17
Brócoli	16
Cebada (integral)	13
Avellana	12
Chuleta de cerdo	10
Maíz (integral)	9
Yema de huevo	6
Ternera	3

Posible mecanismo de acción del cromo sobre la insulina

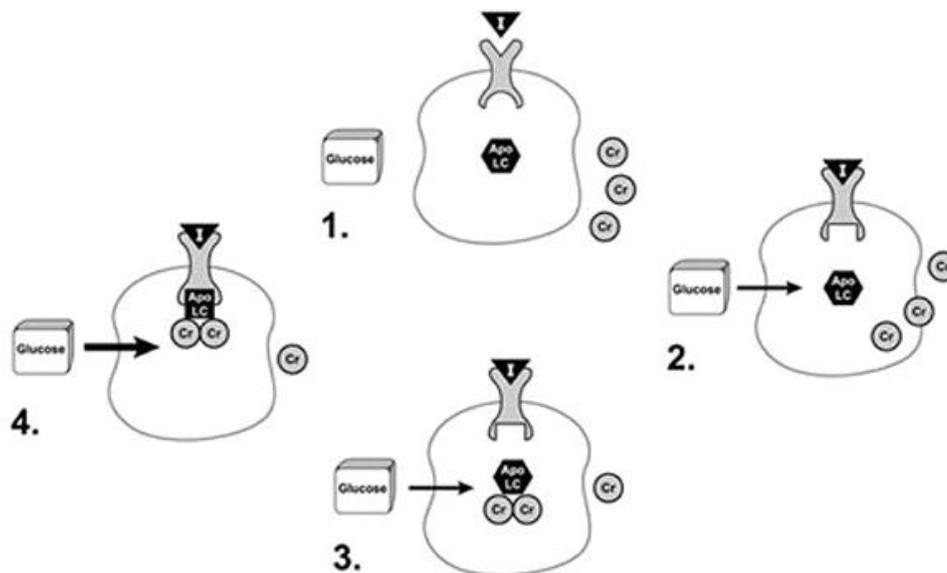
El modelo actual postula que el cromo trivalente podría ser cofactor de una sustancia de bajo peso molecular ligada al cromo conocida como LMWCr o cromodulina (17). Se piensa que la cromodulina mejora la cascada de eventos de señalización inducida por la unión de la insulina a la subunidad alfa extracelular del receptor de insulina (RI). Tras ésta unión, el dominio de la tirosina quinasa de la subunidad beta del receptor de insulina se activa y causa la fosforilación de los residuos de la tirosina en la subunidad beta misma. Subsecuentemente, la activación del receptor de insulina desencadena una serie de reacciones de fosforilación rápidas que activan varios efectores, eventualmente resultando un incremento en la asimilación y almacenamiento de la glucosa (17).

En cuanto al efecto del cromo trivalente en la señalización de la insulina, un modelo (**Figura 1**) sugirió que la unión de la insulina al RI podría estimular el movimiento del cromo dentro de las células. La cromodulina podría entonces unirse al RI y regular las

moléculas de señalización de la insulina, por ultimo incrementar la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT-4) de vesículas citosólicas a la membrana celular (18).

Por otra parte, el factor de tolerancia a la glucosa (FTG) es un compuesto que se encuentra en forma natural en la levadura de cerveza. Cuando el cromo se enlaza con el ácido nicotínico, obtenemos este compuesto el cual va a causar la disminución de la glucosa y potenciar la actividad de insulina frente a la ingesta de alimentos. Uno de los postulados es que éste potenciaría el enlace de la insulina por ionización de intercambio disulfuro entre insulina y receptores de membrana.

Figura 1. Modelos propuestos para los efectos del cromo sobre la actividad de la insulina



1. La insulina se une a su receptor y lo activa.
2. La activación del receptor de insulina estimula la entrada de cromo a la célula.
3. El cromo se une a un péptido conocido como Apo-LMWCr* (Apo-LC).
4. El péptido LMWCr (LC) funcional se une al receptor de insulina y aumenta su actividad.

*LMWCr = Sustancia de unión a cromo de bajo peso molecular (Low-molecular weight chromium-binding substance)

Adaptado desde Vincent, J.B. Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. Nutr Rev. 2000; 58:67-72.

Glucose = Glucosa

Toxicidad del cromo

La toxicidad del cromo va a depender de su estado. El estado de cromo trivalente (III) es el que se encuentra en los alimentos; la toxicidad y la absorción también se ven disminuidas (11).

El cromo encontrado en los alimentos no presenta un efecto adverso, sin embargo la ingesta excesiva de suplementos de cromo puede generar problemas gastrointestinales y una hipoglicemia. También se asocian problemas a nivel hepático, renal, del sistema nervioso y problemas en el ritmo cardiaco (11).

Es importante destacar que los antiácidos interfieren con la absorción y retención de cromo en el intestino delgado, por lo cual, se debe tener precaución con el consumo excesivo de estos medicamentos en pacientes (11).

Materiales y Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de distintos estudios publicados en PubMed, Google Scholar, Medline y Scielo mediante el uso de palabras clave como “cromo y diabetes” (“chromium and diabetes”). Los criterios de inclusión de los estudios fueron, publicaciones en inglés y español entre los años 1999 a 2016.

Análisis

La revisión realizada por Balk, et al (2), arrojó resultados en pacientes diabéticos tipo 2 donde se demostró que en promedio la suplementación con picolítico de cromo, disminuyó la hemoglobina glicosilada; y la administración con levadura y picolínato, redujeron la glucosa en ayunas.

Respecto a las distintas formulaciones que se entregaron habían diferencias entre la levadura y el picolínato. La suplementación con levadura aumentaría los niveles de HDL a diferencia de la suplementación con picolínato.

El cloruro de cromo disminuiría los valores de glucosa en ayunas, por otra parte, la levadura aumentaría los niveles de HDL más que el cloruro de cromo y el picolinato de cromo.

Los estudios y publicaciones analizadas no fueron realizados bajo los mismos estándares de calidad presentando variaciones en la formulación, dosis, tamaño de muestra, duración, etc, por lo que no se encontró cambios estadísticos significativos.

La revisión realizada por Armendariz et al (7), se basó en la utilización de picolinato de cromo, levadura de cromo y leche enriquecida con cromo, en dosis que oscilaron entre 400 y 1000 µg /día. Solamente cuatro de los ocho estudios demostraron un efecto beneficioso, estadísticamente significativo sobre la glucosa; tres sobre la insulina, y uno sobre la HbA1C. Los resultados observados sugieren un efecto benéfico del suplemento de cromo a corto plazo; sin embargo, los cambios en los indicadores son mínimos y no consistentes.

Bailey et al (8), realizaron una revisión donde concluyeron que la suplementación con cromo en los pacientes no proporcionó ningún beneficio significativo reduciendo la glucosa en ayunas.

La eficacia de los suplementos de cromo en los diabéticos puede reflejar las diferencias en la metodología y resultados.

Los autores hacen referencia a que los casos documentados de la deficiencia grave de cromo son muy poco frecuentes y se han reportado sólo en pacientes que dependen de nutrición parenteral completa.

En el metaanálisis de Abdollahi et al (16) se evaluó, índice de masa corporal (IMC), perfil lipídico y glucosa sanguínea en pacientes diabéticos tipo 2. Se concluyó que la suplementación con cromo no cambia las concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Para obtener un mejor análisis, se eliminaron los estudios con duración menor a 3 meses donde no hubo cambios en la HbA1c.

Otros estudios revisados, fueron heterogéneos en sus resultados ya que incluían pacientes diabéticos tipo I, II, diabetes gestacional y diabetes inducidas por esteroides; donde no

encontraron cambios en la HbA1c. Al administrar el cromo en forma de levadura, algunas publicaciones si encontraron cambios en la HbA1c.

Los resultados indican que la suplementación con cromo reduce los niveles de glucosa sanguínea, siendo esto causado por el aumento de la acción de la insulina. En los estudios no hubo cambios en el perfil lipídico de los pacientes y tampoco mejoras en el IMC.

Por lo tanto, se concluye que el cromo sólo es capaz de reducir hiperglicemia en pacientes diabéticos tipo II, sin embargo, la evidencia no la recomienda como monoterapia o tratamiento a largo plazo.

Hua et al (14), evaluó el suplemento nutricional de cromo (trivalente) donde hubo mejoras en la sensibilidad a la insulina y el manejo de la glucosa en una serie de modelos animales con diabetes tipo II. Esta revisión abarca algunos de los hallazgos recientes que analizan las potenciales vías celulares que se ven afectadas por el cromo. La suplementación de cromo en los animales que se hicieron resistentes a la insulina por métodos genéticos o nutricionales, indica que el cromo potencia las acciones de la insulina, aumenta la vía de señalización, bloquea los reguladores negativos, mejora la actividad de AMPK, y atenúa el estrés oxidativo. Estos efectos beneficiosos del cromo, junto con su amplio perfil de seguridad, pueden justificar su uso como terapia complementaria en el manejo de la resistencia a la insulina y la diabetes tipo II.

Patal et al (17), sugiere que el picolinato de cromo reduce HbA1c, pero no tiene efecto sobre los lípidos. Sin embargo, la corta duración de los estudios, la calidad variable y la gran heterogeneidad entre estos datos limitan la veracidad de la hipótesis, por lo que se recomiendan estudios adicionales.

La revisión realizada por Althuis et al (18), arrojó que los resultados de los ensayos clínicos aleatorios no muestran un efecto del cromo sobre las concentraciones de glucosa o insulina en sujetos no diabéticos. Los datos para las personas con diabetes no son concluyentes.

Cefalu et al (9), indica que aunque la deficiencia de cromo no se ha definido mas allá de la de los pacientes que reciben nutrición parenteral total, los estudios epidemiológicos sugieren que los niveles de cromo en los tejidos se reducen entre los individuos diabéticos, especialmente los que presentan riesgo cardiovascular en comparación con los sujetos sanos.

Luego de la revisión de la evidencia científica tanto en animales de experimentación como en seres humanos demuestran que el cromo es un elemento esencial participando en la acción de la insulina.

Conclusión

El objetivo fue revisar las publicaciones científicas presentes en la literatura, en cuanto a la acción del cromo sobre los receptores de insulina, donde este realizaría una función de amplificar la señalización de la cascada de insulina con el fin encontrar alguna terapia alternativa para los pacientes diabéticos tipo II.

Luego de revisar la bibliografía presente, podemos sintetizar en que la mayoría de las investigaciones tienen falencias similares en cuanto a las diferencias de su diseño, comparando estudios realizados con variables y metodologías heterogéneas, ya sea en cuanto al tamaño de la muestra, la dosis administrada, la forma farmacéutica y la duración del tratamiento.

Si bien, la revisión estuvo orientada a la búsqueda de los efectos del cromo sobre el metabolismo de glucosa, se encontró información de cómo actuaría el cromo en el metabolismo de proteínas y lípidos, por lo que sería interesante recabar información sobre estos mecanismos de acción en el metabolismo de los macronutrientes. Es importante conocer los efectos de los oligoelementos en el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas ya que podrían tener efectos positivos y podrían ser tratados como nuevas terapias.

En consecuencia, existen limitaciones sobre la información del uso del suplemento de cromo en el paciente diabético tipo II, por el cual los resultados no son concluyentes, y no existe evidencia científica que refiera sobre la efectividad de este elemento.

Por lo tanto se abren nuevas interrogantes al tema central, con la necesidad de estudios futuros que no presenten ni incluyan las limitaciones anteriores, para luego poder entregar un juicio basado en la evidencia científica, sobre el efecto de la suplementación de cromo en el paciente diabético tipo II. Dentro de las futuras investigaciones y estudios a realizar debiese existir un control sobre la metodología aplicada en donde los diseños de estudios presenten igualdad dentro de sus componentes; desarrollando un gold estandar para evaluar los resultados de la utilización de cromo, con el propósito final de identificar poblaciones con deficiencia de cromo y reevaluar los posibles beneficios metabólicos de la suplementación, generando una efectividad concreta, la cual en base a la literatura científica se podrá recomendar su uso a lo largo del tiempo.

Bibliografía:

1. Alvarado-Gómez Ana, Blanco-Sáenz Rigoberto, Mora-Morales Erick. El cromo como elemento esencial en los humanos. Rev. costarric. cienc. méd [Internet]. 2002 June [cited 2016 May 31]; 23(1-2): 55-68. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-29482002000100006
2. Food Composition and Nutrition Tables. 7thed. SW Souci, W Fachmann, H Kraut. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart; 2008
3. Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care, 2007;30(8):2154-63
4. Mahan LK, Escott-Stump S., Raymond JL. Krause Dietoterapia. 13^a edición. España: Elsevier; 2013
5. Alberto Maiz G, Antonio Arteaga Ll, Valentina Serrano L, Manual de diabetes mellitus. Diagnóstico y tratamiento, Rev Med Chile. 2015; 143: 124-125.
6. Carol Mattson Porth, RN,MSN,PhD Fisiopatología; salud-enfermedad, un enfoque conceptual. 7^a Ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2010.

7. Ana Lilia Armendariz-Anguiano, Montserrat Bacardí-Gascón, Arturo Jiménez Cruz. Evidencias del efecto del cromo en personas con diabetes: revisión sistemática. *Rev Biomed* 2007; 18(2):117-126.
8. Bailey HC, Improved Meta-Analytic Methods Show No Effect of Chromium Supplements on Fasting Glucose. *Biol Trace Elem.* 2014; 157:1-8.
9. Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and Diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(11):2741-51.
10. Gómez G, Magaña G. Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la glucosa. *Revista médica del IMSS*; Julio agosto 2004; 347-351
11. Lukaski HC. Chromium as a supplement. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:279-302.
12. Who.int, Organización Mundial de la Salud 2016, WHO, [cited 2016 May 31] disponible desde <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
13. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause Dietoterapia. 13ª.ed. España: Elsevier 2013
14. Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J Nutr Biochem.* 2012; 23(4):313-319.
15. Chen G, Liu P, Pattar GR, et al. Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol Endocrinol.* 2006; 20(4):857-870.
16. Abdollahi M, Farshchi A, Nikfar S, Seyedifar M, Effect of Chromium on Glucose and Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes; A Meta-analysis Review of Randomized Trials, *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2013; 16(1) 99 – 114.
17. Patal P, M.D, Marbert T. Cardino, M.D, Cecilia A. Jimeno, M.D, A Meta-analysis on the Effect of Chromium Picolinate on Glucose and Lipid Profiles Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, *Philippine Journal of Internal Medicine*: January-June, 2010; 48(1): 32-37
18. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT, Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis, *The American Journal of Clinical Nutrition*, *Am J Clin Nutr* 2002; 76:148–55.