



**Benemérita Universidad
Autónoma de Puebla
Facultad de Medicina**

**Variabilidad glucémica en pacientes con Diabetes
Mellitus tipo 2 suplementados con cromo**

Tesis presentada para obtener el grado de Médico Cirujano Partero

Presenta:

Alejo Vázquez Deyanira Sofía

Director Experto:

Dra. Natalia Nuño Lámbarri

Director Metodológico:

Dra. María Verónica Felicitas Flores Victoria

Puebla, Puebla. Febrero 2024

Contenido

Resumen	3
Introducción	4
Antecedentes.....	6
Antecedentes generales.....	6
Páncreas	6
Diabetes tipo 2.....	8
Variabilidad Glucémica	10
Monitorización de glucosa	11
Hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD).....	11
Cromo.....	13
Antecedentes específicos.....	15
Asociación entre DM2 y MAFLD	15
Asociación entre DM2 y suplementación con cromo.....	15
Planteamiento del problema	17
Objetivos.....	18
General	18
Específicos.....	18
Material y métodos	18
Diseño del estudio.....	18
Pacientes	18
Evaluación Clínica.....	19
Determinación del parámetro de atenuación controlada y de la medición de la rigidez del hígado	20
Análisis estadístico.....	20
Resultados.....	22
Características generales de los pacientes	22
Cambios en las mediciones antropométricas	23
Cambios en la medición de glucosa	24
Cambios en la medición hepática.....	25
Discusión	26
Conclusiones	28
Bibliografía.....	29
Anexos	35
Abreviaturas.....	35
Variables epidemiológicas	36
Definiciones conceptuales.....	38

Resumen

Introducción: La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico que causa niveles elevados de glucosa en sangre, generalmente desarrollándose tras la prediabetes. La variabilidad glucémica es crucial en la evaluación y tratamiento de la DM2, vinculada a inestabilidad metabólica y complicaciones. El picolinato de cromo se ha considerado como una opción complementaria para abordar estos desafíos en el control metabólico y mejorar la calidad de vida de los pacientes con DM2. Además, la relación entre DM2 y Enfermedad de Hígado Graso Asociado a Disfunción Metabólica (MAFLD) es importante debido a su impacto en la salud metabólica. **Metodología:** Estudio experimental, aleatorio, ciego, comparativo con placebo y longitudinal, retrospectivo en pacientes con DM2. Se excluyeron aquellos con suplementación previa menor a 12 semanas, enfermedades hepáticas, consumo significativo de alcohol, y se asignó a la suplementación de Picolinato de Cromo (PC) 200 mcg/día, PC 400 mcg/día o placebo, aleatoriamente. Se realizaron análisis estadísticos con SPSS 29.0. **Resultados:** Se analizó a 27 pacientes con (DM2), con una distribución cercana al 48.1% de mujeres y 51.9% de hombres. La variabilidad glucémica en el grupo suplementado con 400 mcg de PC en un 1.5 %. La elastografía hepática mostró una alta prevalencia de esteatosis hepática al 96.3% de la población. **Conclusión:** La suplementación con PC a 400 mcg al día mejora el control de la glucosa en pacientes con DM2 y podría considerarse un complemento en el control de glucosa.

Introducción

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico que se caracteriza por una anomalía en el metabolismo de los hidratos de carbono, resultando en niveles elevados de glucosa en sangre. Este desorden progresivo se desarrolla a menudo después de un periodo de prediabetes, marcado por anomalías en los niveles de glucosa en ayunas y tolerancia a la glucosa. La DM2 se origina a partir de la resistencia a la insulina por parte del cuerpo. Esta enfermedad conlleva a la pérdida de células beta pancreáticas y niveles elevados de glucosa, lo que aumenta el riesgo de complicaciones crónicas.

La variabilidad glucémica, que se refiere a las fluctuaciones en los niveles de glucosa en sangre, ha surgido como un indicador crucial en la evaluación de la DM2. A diferencia de los parámetros tradicionales como la glucosa en ayunas o la hemoglobina A1C, la variabilidad glucémica alterada se ha asociado con una mayor inestabilidad metabólica y un mayor riesgo de complicaciones en pacientes diabéticos.

El cromo, por su parte, es un mineral esencial en el metabolismo de carbohidratos y lípidos, ha demostrado tener un papel crucial en el mantenimiento de la regulación glucémica. La deficiencia de cromo se ha asociado con problemas en la regulación de la glucosa y los lípidos en el cuerpo. La suplementación con cromo en pacientes con DM2 ha demostrado efectos beneficiosos mejorando la sensibilidad a la insulina y la absorción de glucosa.

Dada la importancia de controlar tanto la variabilidad glucémica como sus complicaciones, el uso de Picolinato de Cromo (PC) ha surgido como una opción complementaria, la cual se dirige a mejorar los efectos hipoglucemiantes, antioxidantes y antiinflamatorios en el tratamiento integral de la DM2.

En paralelo, la relación entre la DM2 y la enfermedad de Hígado Graso Asociado A Disfunción Metabólica (MAFLD), es una condición caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado, que está estrechamente relacionada con

trastornos metabólicos sistémicos. Su prevalencia global es significativa, lo que subraya su impacto en la salud hepática y metabólica.

Los múltiples desafíos presentados por la DM2 desde la variabilidad glucémica hasta la relación con la MAFLD conllevan a la búsqueda de estrategias nutricionales y suplementos para optimizar el control metabólico y la calidad de vida de los pacientes.

Antecedentes

Antecedentes generales

Páncreas

El páncreas es un órgano alargado ubicado oblicuamente en la región retroperitoneal, con un peso aproximado de 100 g. Se encuentra situado entre el duodeno y el bazo. El páncreas desempeña funciones tanto exocrinas como endocrinas (1,2).

La función exocrina del páncreas comprende la mayor parte del tejido pancreático, donde se producen enzimas digestivas que son transportadas a través del árbol ductal hacia el duodeno. Los acinos, que constituyen el 85% del páncreas, son agrupaciones celulares en forma de racimos. Estas células sintetizan y secretan enzimas activas para la digestión de proteínas, grasas y carbohidratos, como la tripsina, la lipasa y la amilasa. Estas enzimas son secretadas en un fluido rico en bicarbonato, el cual es producido por el epitelio ductal. La producción de estas enzimas está regulada por hormonas y por el sistema nervioso autónomo (3).

La porción endocrina del páncreas está compuesta por grupos de células secretoras conocidos como islotes de Langerhans, los cuales representan solo del 1 al 2% del tejido pancreático total. Aproximadamente, entre el 40% y el 60% de las células endocrinas son células beta, encargadas de producir insulina, mientras que el resto se divide en células alfa, delta, polipéptido pancreático y células épsilon, que secretan glucagón, somatostatina, polipéptido pancreático y grelina, respectivamente, necesarias para mantener la homeostasis de la glucosa en el torrente sanguíneo (3).

Insulina

La insulina es un dipéptido compuesto por cadenas A y B que están unidas por puentes de disulfuro. Contiene un total de 51 aminoácidos, con 21 aminoácidos en la cadena A y 30 aminoácidos en la cadena B. La codificación de la insulina se

encuentra en el cromosoma 11 y se sintetiza inicialmente como proinsulina en las células beta de los islotes pancreáticos. La proinsulina se forma en el retículo endoplásmico rugoso y posteriormente se procesa en el aparato de Golgi, donde se convierte en insulina funcional. Durante este proceso, se produce el péptido C como un subproducto. Una vez sintetizada, la insulina se almacena en gránulos secretorios en las células beta y se libera de manera pulsátil hacia las venas porta en respuesta a diferentes estímulos, como la glucosa. La liberación de insulina se produce en dos fases: una fase inicial rápida seguida de una liberación sostenida (4),

Cuando se libera, la insulina se une a un receptor de tirosina quinasa específico en la membrana plasmática, lo que aumenta la actividad de la quinasa y desencadena la fosforilación de diversas enzimas reguladoras en las células hepáticas, musculares y adiposas (5).

La insulina es capaz de mantener los niveles normales de glucosa en sangre al facilitar la captación celular de glucosa, regular el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas y promover la división y crecimiento celular a través de sus efectos mitogénicos. Cuando hay un exceso de energía disponible, la insulina inhibe la descomposición de las grasas en el tejido adiposo y promueve la síntesis de nuevas grasas. En las células musculares, la entrada de glucosa estimulada por la insulina permite la síntesis y almacenamiento de glucógeno, lo cual proporciona una fuente de energía inmediata para la contracción muscular, priorizando los carbohidratos en lugar de los ácidos grasos o aminoácidos (4,5).

Los niveles altos de glucosa desencadenan la "primera fase" de la secreción de insulina en las células beta. La glucosa ingresa a la célula beta y activa la enzima glucoquinasa, lo que resulta en la generación de ATP y glucosa-6-fosfato (G6P). Esto lleva al cierre de los canales de potasio ATP-dependientes, la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje. El aumento del calcio intracelular desencadena la liberación pulsátil de insulina (4).

Además de la glucosa, hay otros mediadores que potencian la secreción de insulina que incluyen las fosfolipasas, la proteína quinasa C, la adenilil ciclasa y la proteína quinasa A. Estos mediadores pueden ser estimulados por hormonas como el péptido intestinal vasoactivo (VIP), PACAP, GLP-1 y GIP. Estas hormonas desempeñan un papel importante en la "segunda fase" de la secreción de insulina, que ocurre después de que los gránulos secretorios se hayan recargado de sus reservas intracelulares (4).

Diabetes mellitus tipo 2

La diabetes tipo 2 (DM2) se define como un trastorno progresivo precedido por un periodo conocido como prediabetes que se caracteriza por una anormalidad en el metabolismo de los hidratos de carbono, en específico, los niveles séricos de glucosa que se subdivide en 2 categorías: glucosa en ayuno alterada y tolerancia a la glucosa alterada (6). Se caracteriza por resistencia a la insulina seguida de una producción reducida de insulina a medida que avanza la enfermedad (7).

La DM2 es una enfermedad compleja y variable en la que la pérdida de las células beta y la hiperglucemia son características comunes. Personas con hiperglucemia están expuestas al riesgo de desarrollar complicaciones crónicas (8).

Epidemiología

Se considera a la DM2 como una carga de salud pública a nivel mundial causante de la muerte de 1.6 millones de personas en 2015 y basados en este número la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO) estima que para el 2035 el número de muertes por esta condición superará los 592 millones (9,10).

La DM2 representa uno de los principales desafíos de salud pública, que continua en aumento de manera alarmante y adquiere dimensiones epidémicas. Esto conlleva a un incremento significativo de los costos asociados a su tratamiento, así como un deterioro en la calidad de vida de las personas afectadas (11,12).

De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) cada año, del 5 al 10% de los pacientes con prediabetes evoluciona a DM2 y casi el 70% de ellos desarrollan complicaciones (13,14).

Según la Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation, IDF) la incidencia se ha mantenido alta llegando alrededor de 415 millones de adultos entre 20-79 años que padecían diabetes en 2015 y se espera su aumento a otros 200 millones para 2040 (11).

La diabetes es una enfermedad progresiva que afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo (7). En México, la prevalencia de diabetes tipo 2 en la población de 20 a 69 años es del 10.7%, siendo la segunda causa de mortalidad, principalmente debido a enfermedades cardiovasculares relacionadas (15). Además, la diabetes es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal, enfermedad dental, amputación de extremidades inferiores y complicaciones durante el embarazo (7).

Diagnóstico de DM2

La DM2 se diagnostica mediante diferentes criterios de glucosa plasmática: glucosa plasmática en ayunas (FPG), glucosa plasmática de 2 horas durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) o el valor de A1C. Los criterios para el diagnóstico de diabetes incluyen los siguientes valores (8):

- FPG ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) después de un ayuno de al menos 8 horas.
- Glucosa plasmática a las 2 horas (PG de 2 h) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) durante una OGTT utilizando una carga de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, según lo descrito por la WHO.
- A1C $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) medido en un laboratorio utilizando un método certificado por NGSP y estandarizado para el ensayo DCCT.

- En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis hiperglucémica, una PG al azar ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) también indica diabetes.

Variabilidad Glucémica

La variabilidad glucémica se define como aquellas oscilaciones en los niveles de glucosa en sangre. Este término ha surgido recientemente como una necesidad ante los resultados parciales que reportan los parámetros bioquímicos como la glucosa en ayunas, A1C, o la OGGT (16).

La variabilidad glucémica se considera una herramienta que incluye información sobre la magnitud en las fluctuaciones de glucosa e identificar hiperglucemias o hipoglucemias (17).

La variabilidad glucémica es un indicador de la inestabilidad del sistema metabólico y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones en pacientes con diabetes (18). El porcentaje de variabilidad está estrechamente relacionado con la función de las células beta pancreáticas postprandial, lo que aumenta la probabilidad de desarrollar complicaciones crónicas (19).

El descontrol de los niveles de glucosa puede tener consecuencias negativas en el metabolismo de los lípidos, esto promueve el aumento en los niveles de triglicéridos y en un mayor flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado. Esto puede estimular la producción de lipoproteínas de muy baja densidad. Por lo tanto, mantener un buen control glucémico puede ayudar a reducir los niveles de triglicéridos en sangre y aumentar los niveles de lipoproteínas de alta densidad, lo cual es beneficioso para la salud cardiovascular (20), Un buen control glucémico en los pacientes con DM2 disminuye el riesgo de eventos macro y microvasculares (16).

Monitorización de glucosa

La monitorización continua de glucosa accede a una valoración de los intervalos que suceden a largo y corto plazo por lo que se perfila como un estudio de uso en la práctica clínica diaria y dar un mejor abordaje nutricional farmacológico logrando llegar y mantener a los pacientes dentro de metas de control metabólico (21,22).

En estudios previos in vivo e in vitro, se ha demostrado que la variabilidad glucémica está asociada con mayor producción de especies reactivas de oxígeno y daño vascular, en comparación con una hiperglucemia crónica (23).

El efecto oscilante de la glucosa en sujetos con diabetes resulto un mayor deterioro de la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, inflamación, activación plaquetaria y disfunción del endotelio vascular que se asocian con complicaciones diabéticas (17).

El porcentaje del tiempo en rango proporciona un indicador clínico útil en la variabilidad glucémica encontrándose el coeficiente de variación y la desviación estándar como las métricas más populares de la variabilidad glicémica. El porcentaje de coeficiente de variación se relaciona con el riesgo de hipoglucemia. Por otro lado, la desviación estándar permite fraccionar la información por rango intercuartil o periodos de tiempo para analizar el comportamiento de la muestra. La oscilación posprandial puede variar en cualquier momento del día dependiendo de los cambios en el horario del sujeto para las comidas, los medicamentos y la actividad física (24).

Hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD)

El término enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica (MAFLD) fue acuñado en 2020 para describir la enfermedad de hígado graso relacionado a la desregulación metabólica. Esta nueva terminología refleja la estrecha relación entre el hígado graso y los trastornos metabólicos sistémicos (25).

La esteatosis hepática se caracteriza por el exceso de acumulación de grasa en el hígado, generalmente diagnosticada cuando esta acumulación supera el 5% del peso del órgano, mediante estudios de imagen o histopatología. Por otro lado, el término MAFLD se refiere a la presencia de esteatosis hepática, así como a la inflamación y daño del tejido hepático (parénquima), ya sea con o sin fibrosis (26).

La incidencia mundial estimada de MAFLD es de 47 casos por cada 1000 habitantes, siendo más común en la población masculina. Su prevalencia global estimada en adultos es del 32%. MAFLD se considera una de las principales causas de enfermedad hepática en todo el mundo (27).

Historia natural de la enfermedad MAFLD

Los factores de riesgo metabólico, como la DM2 y el sobrepeso/obesidad, desempeñan un papel importante en el depósito de grasa en el hígado. Estos factores están asociados con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de complicaciones tanto hepáticas como extrahepáticas (25).

En el campo de la patogenia de la enfermedad, se ha abandonado la hipótesis de los dos golpes y se ha adoptado un modelo más complejo que involucra múltiples factores, como la lipotoxicidad, la inmunidad innata y el microbioma, que interactúan en un contexto de influencias ambientales y genéticas. Aunque en una minoría de casos, la evolución de MAFLD puede conducir a esteatohepatitis, que a su vez tiene una mayor probabilidad de progresar hacia cirrosis y carcinoma hepatocelular(28–30).

Diagnóstico de MAFLD

Para diagnosticar MAFLD en individuos, se utiliza el estándar para la esteatosis hepática, pero se requiere la identificación de factores de desregulación metabólica como requisito previo para considerar el diagnóstico (25). Si bien la biopsia de hígado se considera el estándar de oro en la detección y estadificación de MAFLD, también existen pruebas no invasivas, como las pruebas de imagen, que se utilizan como primera línea de diagnóstico. Estas pruebas no invasivas

pueden proporcionar información valiosa para la evaluación y seguimiento de la enfermedad (26,31).

Cromo

El cromo (Cr) se ha considerado como un elemento necesario para el metabolismo normal de hidratos de carbono, proteínas y lípidos y su deficiencia se ha implicado con una de las causas para desarrollar DM2 (32–34). Desde 1995, Mertz y Schwartz demostraron que el cromo es un micronutriente esencial para el ser humano (35).

A pesar de su poca biodisponibilidad, metabólicamente, el Cr se absorbe en el intestino delgado, en especial en el yeyuno. Su mecanismo de acción se da por la transferrina, que tiene dos iones metálicos unidos: un ion Cr y un catión metal, que posteriormente se une al receptor que se interioriza por endocitosis (36,37).

El Cr se obtiene de los alimentos o de la suplementación al exterior de la célula y es retenido por la apocromodulina (forma inactiva) para formar la cromodulina (forma activa), un oligopéptido formado por 4 tipos de aminoácidos (glicina, cisteína, aspartato y glutamato) que se enlaza a 4 iones de Cr (37).

La liberación de cromodulina tiene la capacidad de potenciar la acción de la insulina y facilitar el transporte de la glucosa hacia las células. Esto provoca que el canal de glucosa se abra completamente, permitiendo una mayor absorción de esta molécula, como resultado, se promueve el metabolismo de la glucosa óptimo y se integra en un sistema de amplificación de señalización de insulina (38).

Se cree que la cromodulina, al unirse a la subunidad alfa extracelular de su propio receptor, induce una mejora en la cascada de señalización. Cuando ocurre la unión de la insulina, el dominio de la tirosina quinasa en la subunidad beta del receptor se activa, lo que conduce a la fosforilación de los residuos de tirosina, potenciando así la acción de la insulina (39).

Además, se postula que el Cr trivalente tiene un efecto alternativo al aumentar la fluidez de la membrana, lo que mejora la sensibilidad a la insulina al reducir la acumulación de lípidos intracelulares en el hígado y los músculos (40). Este proceso activa la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT 4), lo que aumenta la captación de glucosa en las células (41). Asimismo, se ha propuesto que el Cr trivalente moviliza el transportador GLUT 4 a la membrana de los adipocitos al agotar el colesterol de la membrana lipídica (42,43).

Las reacciones estimuladas por el cromo a través de la cromodulina activada del receptor de tirosina quinasa indican que esta última desempeña un papel en el mecanismo de autoamplificación en la señalización de la insulina (36).

La mayoría de los estudios preclínicos se enfocan en el papel del cromo y su mecanismo en la señalización de la insulina. Se reconoce al cromo como un micronutriente que puede promover la fosforilación y la actividad del receptor de insulina, lo cual resulta en una mejor sensibilidad a la insulina (9).

Suplementos de cromo

Se ha demostrado en estudios el papel fundamental del Cr trivalente como nutracéutico en el mantenimiento adecuado del metabolismo de carbohidratos y lípidos a nivel molecular (36,44,45).

El Cr biológicamente activo desempeña un papel importante en la captación de glucosa, la oxidación de glucosa a dióxido de carbono y la conversión de glucosa en grasa (35).

Una dieta carente de Cr puede tener un impacto negativo en la regulación de la glucosa en el cuerpo, por consiguiente, una correcta ingesta de cromo se ha asociado con una reducción en la dependencia de insulina y una mejora en el perfil lipídico sanguíneo (46). Por lo tanto, los suplementos de Cr han demostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la DM2 (32,47–49). Varios ensayos en humanos han evaluado la eficacia del Cr en dosis de 200 a 1000 mcg/día, y han observado una mejora en la sensibilidad a la insulina y en la absorción de

glucosa por parte de las células. (40,50–53) Se ha sugerido la suplementación con cromo para mejorar la regulación de la glucemia, especialmente en pacientes con DM2 (54).

Antecedentes específicos

Asociación entre DM2 y MAFLD

Los pacientes con DM2 son afectados en un 60 – 70 % por el MAFLD.(55) La obesidad que genera resistencia a la insulina sistémica y hepática, así como el aumento de los niveles de ácidos grasos libres en el hígado se ven vinculadas con su prevalencia (56,57).

El manejo de ambas enfermedades se enfoca en la pérdida de peso y el aumento de la actividad física, sin embargo, para los pacientes resulta desafiante cumplir con los cambios recomendados en el estilo de vida. Por lo tanto, se propone un enfoque integral que combina apoyo nutricional, monitorización continua de glucosa y estrategias atractivas como la utilización de suplementos dietéticos basados en micronutrientes y/o nutraceuticos (7,58).

Existe evidencia de la asociación entre el MAFLD y complicaciones a largo plazo en personas con DM2. Aquellos pacientes diabéticos que presentan MAFLD tienen el doble a riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y triplican el riesgo de morir por enfermedad hepática crónica en comparación con aquellos que no tienen MAFLD (55).

Asociación entre DM2 y suplementación con cromo

En pacientes con DM2 se ha evidenciado niveles deficientes de Cr y se debe tomar acciones para corregirlo (9,32,57,59).

La evidencia indica que la condición de DM2 provoca una reducción en la concentración del receptor de insulina. Se ha encontrado una disminución de hasta 55% en los adipocitos de los pacientes con DM2. Además, se ha reportado

una reducción del transportador GLUT 4 entre un 30% y 70% en los adipocitos de los pacientes con DM2 en comparación con las células de personas no diabéticas (60). Por lo tanto, los pacientes que presentan trastornos en los receptores de insulina experimentan una disminución en los niveles de cromodulina, junto con una deficiencia de cromo, que se ha relacionado como una de las causas de DM2. En consecuencia, la suplementación con cromo trivalente parece mejorar la cantidad de receptores de insulina al aumentar la cantidad de cromodulina libre, permitiendo la quelación y transporte a los hepatocitos y miocitos (32–34).

El Cr desempeña un papel crucial en las reacciones bioquímicas de las vías metabólicas humana. Una dieta que carece de este mineral puede tener un impacto negativo en la regulación de la glucosa en el cuerpo. Por tal razón, existen pruebas que respaldan los efectos beneficiosos de la suplementación con cromo en pacientes con DM2 (32,54). Si bien se ha mencionado, el tratamiento estándar para la DM2 implica cambios en los hábitos de vida. No obstante, se busca complementar el enfoque nutricional convencional mediante la utilización de hipoglucemiantes, antiinflamatorios y antioxidantes. En este contexto, se ha propuesto la suplementación con picolinato de cromo como una opción para potenciar estos efectos beneficiosos (54).

Controlar este problema requiere un enfoque integral y completar el tratamiento dietético con suplementación de picolinato de cromo, ayuda a evaluar sus efectos hipoglucemiantes, antioxidantes y antiinflamatorios, así como su impacto en la variabilidad glucémica media a través del monitoreo continuo de glucosa en el líquido intersticial subcutáneo (61,62).

Planteamiento del problema

El aumento de enfermedades crónicas degenerativas como la DM2 se ha convertido en un desafío global para la salud, generando una carga económica significativa para las instituciones sanitarias. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2018, en México había 8.6 millones de adultos con DM2, y se estima que esta cifra llegará a 11.9 millones para el año 2030 (15).

La hemoglobina glucosilada es considerada la prueba de referencia para evaluar los niveles de glucosa en sangre en personas con DM2. Esta prueba proporciona información sobre el promedio de los niveles de glucemia durante los últimos tres meses, ya que refleja la cantidad de glucosa unida a la hemoglobina en los glóbulos rojos. Sin embargo, la A1c no ofrece información detallada sobre las fluctuaciones de glucosa a lo largo del día. Para obtener esta información, se recomienda realizar el monitoreo continuo de glucosa, que registra los niveles de glucosa en sangre de forma continua a lo largo del día (16).

En los últimos años, ha surgido evidencia creciente que destaca la importancia de la variabilidad glucémica en pacientes con DM2. Por lo tanto, además de medir la HbA1c, es importante evaluar la variabilidad glucémica a través del monitoreo continuo de glucosa para obtener una visión más completa del control glucémico y su impacto en las complicaciones microvasculares en personas con DM2.

El conocimiento derivado de estudios e investigaciones nos lleva a considerar la idea de utilizar una nutrición funcional como complemento en el tratamiento de DM2 e MAFLD. En este sentido, se propone el uso de apoyo nutricional alternativo que tenga efectos como la suplementación con picolinato de cromo.

Objetivos

General

Evaluar el efecto de la suplementación con cromo en el índice de variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Específicos

Evaluar el efecto de la suplementación con cromo en el parámetro de atenuación controlada obtenido por elastografía de transición.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio experimental, aleatorio, ciego, comparativo con placebo y longitudinal, retrolectivo en una muestra de pacientes del Hospital Médica Sur de la Ciudad de México, seleccionada de manera no probabilística, por conveniencia. Se incluyeron a aquellos pacientes que acudieran con diagnóstico de DM2 durante el periodo del 01 de marzo de 2022 al 31 de enero de 2023

Pacientes

Se incluyeron veintisiete pacientes mayores de 18 años con diagnóstico previo de DM2 por su médico tratante establecido por las normas de la ADA y que tuvieran la capacidad de utilizar un dispositivo móvil compatible con la aplicación FreeStyle LibreLink o el lector de sensores de glucosa FreeStyle.

No se incluyeron pacientes con suplementación previa menor a 3 meses con algún micronutriente. De igual forma, aquellos pacientes con alguna hepatopatía tales como: cirrosis, historia de hepatitis viral aguda o crónica, hemocromatosis, hepatitis autoinmune y/o enfermedad crónica inducida por drogas o fármacos.

Finalmente, no se incluyeron pacientes con consumo significativo de alcohol definido con un puntaje >8 en la escala de AUDIT.

Después de explicar a los pacientes el objetivo de la investigación, beneficios probables y el rol que fungirían en el estudio, se incluyeron aquellos pacientes que aceptaran participar y firmaran los consentimientos correspondientes.

La suplementación de los participantes fue asignada por un sistema de números aleatorio. Nueve pacientes recibieron el suplemento de cromo 200 mcg/día, 9 pacientes el suplemento de cromo 400 mcg/día y 9 pacientes placebo (sustancia de apariencia idéntica al suplemento mixto sin actividad médica), por seis meses.

Evaluación Clínica

La valoración antropométrica se realizó al inicio y fin de la participación del protocolo, determinando la estatura con un tallímetro de pared y mediante bioimpedancia a través de la báscula marca TANITA® modelo Iroman RD 545 se obtuvo el peso corporal total que nos ayudó a obtener el índice de masa corporal (BMI) medido en kg/m^2 y tomando como criterios los siguientes rangos: bajo peso ≤ 18.4 , normal 18.5 - 24.9, sobrepeso 25 – 29.9 Obesidad ≥ 30 ; porcentaje de grasa corporal: basando la clasificación en los rangos establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Hombres: delgado ≤ 7.9 , óptimo 8 – 25.9, ligero sobrepeso 16 – 20.9, sobrepeso 21 – 24.9, obesidad ≥ 25 ; Mujeres: delgado ≤ 14 , óptimo 15 – 20.9, ligero sobrepeso 21 – 25.9, sobrepeso 26 – 31.9, obesidad ≥ 32 .

Para completar la antropometría se tomaron las siguientes circunferencias utilizando una cinta métrica metálica marca Lufkin: perímetro abdominal usando el punto más estrecho del abdomen entre el borde costal lateral inferior y la parte superior de la cresta iliaca, perpendicular al eje longitudinal del tronco categorizando la obesidad central como: mujer ≥ 88 cm; hombres ≥ 102 cm; y la circunferencia de cadera: perímetro de los glúteos a nivel de la prominencia posterior máxima, perpendicular al eje longitudinal del tronco. Se obtuvo el índice cintura-cadera a como resultado de la división del perímetro de la cintura entre el

perímetro de la cadera y se clasificará con los rangos establecidos. Mujeres: sin riesgo (ginecoide) < 0.85 , con riesgo (androide) ≥ 0.85 ; hombres: ginecoide.

Determinación del parámetro de atenuación controlada y de la medición de la rigidez del hígado

La elastografía de transición se realizó en todos los pacientes al inicio y fin de su participación con el Modelo FibroScan Touch 502 por un único operador posterior a un ayuno mínimo de 4 horas utilizando de manera inicial la sonda M. Para decidir el tamaño de la sonda (M o XL), se utilizó un corte de ≥ 35 mm de espesor en la ecografía abdominal (distancia de la piel al hígado) indicada por el equipo.

Se colocó a los pacientes en decúbito supino con el brazo derecho aducido, colocando la mano derecha debajo de la cabeza, con el resto de las extremidades extendidas. Posteriormente se trazó una línea imaginaria entre la apófisis xifoides y la línea medio clavicular sobre la que se buscó un espacio intercostal óptimo para la colocación del transductor.

El grado de esteatosis se determinó según los cortes de Shen et al; $0 \leq 231$ dB, S1: 232 – 256 dB, S2: 257 - 289 dB, S3: ≥ 290 dB y la medición de rigidez hepática con los siguientes parámetros: F0: ≤ 5.4 kPa, F1: 5.5 – 7.4 kPa, F2: 7.4 - 9.9 kPa, F3: 10 -13.9 kPa, F4: ≥ 14 kPa.

Se consideró válido y concluido el estudio si se cumplía con las siguientes características: al menos 10 disparos válidos, ≥ 60 % de éxito y rango intercuartilar/mediana (IQR/M) ≤ 30 %.

Análisis estadístico

En el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central (media y desviación estándar [DE]) para variables cuantitativas con distribución normal. Para las variables nominales se usaron porcentajes.

Se utilizó una prueba T pareada para el análisis de las diferencias entre el inicio y después de la intervención en cada grupo. Se utilizó la prueba de análisis de varianza ANOVA para determinar cambios entre los 3 grupos después de la intervención. Se consideró estadísticamente significativo una $p \leq 0,05$.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software SPSS 29.0 64 bits versión Windows.

Resultados

Características generales de los pacientes

Se incluyó un total de 27 pacientes con diagnóstico de DM2 que acudieron al Hospital Médica Sur, con una edad entre 27 y 70 años, 53 ± 10.2 años, en un periodo comprendido entre el 01 de marzo de 2022 al 31 de enero de 2023 que fueron asignados a dos grupos de tratamiento 200 o 400 mcg de picolinato de cromo y un grupo control (placebo) de forma aleatoria y ciega.

Del total de la muestra, el 48.1% corresponde a población femenina y 51.9% masculina. Se obtuvieron valores antropométricos basales tales como peso 80.5 ± 20.4 kg, talla 1.64 ± 0.10 m los cuales se obtuvo el índice de masa corporal 29.5 ± 6.1 kg/m². Se categorizó a la población con peso normal 14.8%, sobrepeso 48.1% y obesidad 37.0%. Adicionalmente, se obtuvieron los datos correspondientes a grasa corporal $34.6 \pm 8.7\%$ y masa muscular 49.2 ± 11.5 kg obtenidos por bioimpedancia. (Tabla 1)

Las mediciones de cintura 99.7 ± 16.6 cm y cadera 105.0 ± 12.8 cm nos proporcionaron el índice C-C que categoriza a los pacientes en aquellos con riesgo cardiovascular 25.9% y sin riesgo 74.1%. Los datos obtenidos por el monitoreo continuo de glucosa fueron: IGM $6.5 \pm 1.0\%$ variabilidad de glucosa $22.1 \pm 5.8\%$ categorizando a los pacientes con una excelente 96.3% y buena 3.7% variabilidad glucémica; promedio de glucosa 136.1 ± 42.8 mg/dl; y tiempo en rango normal $82.5 \pm 29.6\%$. Respecto a los datos obtenidos por elastografía de transición, el CAP 311.3 ± 61.9 dB posiciona a la mayoría de la población 88.1% con presencia de esteatosis mientras que el grado de fibrosis 4.8 ± 1.3 kPa posiciona a solo el 22.2% de la población total con presencia de fibrosis hepática. (Tabla 1)

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Placebo (n=9)	Picolinato de cromo 200 mcg (n=9)	Picolinato de cromo 400 mcg (n=9)	Total (n=27)
Edad (años)	50.6±14.4	52.4±7.0	55.8±8.2	53.0±10.2
Sexo: Femenino (%)	44.4	44.4	55.6	48.10
Peso (Kg)	75.8±12.3	83.0±23.5	82.8±24.6	80.5±20.4
Talla (m)	1.52±0.09	1.49±0.10	1.48±0.11	1.64±0.10
IMC (Kg/m ²)	27.2±2.8	30.6±8.3	30.5±5.9	29.5±6.1
Grasa (%)	32.5±5.4	34.5±10.9	36.9±9.3	34.6±8.7
Masa muscular (kg)	48.7±9.7	49.9±11.2	49.0±14.5	49.2±11.5
Cintura (cm)	92.0±11.7	103.0±18.5	104.3±17.7	99.7±16.6
Cadera (cm)	100.9±7.0	108.1±17.6	106.1±11.9	105.0±12.8
ICC	0.91±0.11	0.95±0.07	0.98±0.12	0.94±0.1
IGM (%)	6.1±0.5	6.5±0.8	7.0±1.3	6.5±1.0
Variabilidad de glucosa (%)	18.9±6.9	24.2±4.2	23.1±5.4	22.1±5.8
Glucosa promedio (mg/dl)	116.6±22.5	136.8±37.4	154.8±56.7	136.1±42.8
Tiempo por arriba del rango (%)	2.0±4.8	0.8±1.3	1.4±3.6	1.4±3.4
Tiempo en rango normal (%)	92.8±12.0	83.5±20.2	71.2±31.5	82.5±23.6
Tiempo por debajo del rango (%)	5.1±11.6	14.8±21.1	27.2±33.4	15.7±24.6
CAP (dB)	281.2±52.1	358.1±37.2	294.4±67.5	311.3±61.9
LSM (kPa)	5.0±1.8	5.0±0.8	4.4±1.1	4.8±1.3

IMC, Índice de masa corporal. ICC, Índice cintura cadera. IGM, Indicador de control de glucosa. CAP, Parámetro de atenuación controlada. LSM, Medición de la rigidez del hígado.

Cambios en las mediciones antropométricas

El grupo placebo después de seis meses de tratamiento aumentó 3.2 cm de cintura y 3.1 cm de cadera y disminuyó 0.3 Kg de masa muscular. El grupo suplementado con 200 mcg de picolinato de cromo disminuyó 2.3 cm de cintura y 2.4 cm de cadera. Por otro lado, el grupo suplementado con 400 mcg de picolinato de cromo aumento 0.5 Kg de peso, 0.2 Kg/m² en el índice de masa corporal, 0.3 cm de cadera y disminuyó 0.6% de grasa corporal, 1.3 Kg de masa muscular y 1.7 cm de cintura. (Tabla 2)

Tabla 2. Cambios en las medidas antropométricas

		Placebo (n=9)	Picolinato de cromo 200 mcg (n=9)	Picolinato de cromo 400 mcg (n=9)
Peso (Kg)	Antes	75.8±12.3	83.0±23.5	82.8±24.6
	Después	76.6±13.3	82.7±24.0	83.3±25.3
	<i>p</i>	.164	.224	.336
IMC (Kg/m ²)	Antes	27.2±2.8	30.6±8.3	30.5±5.9
	Después	27.5±3.2	30.5±8.6	30.7±6.4
	<i>p</i>	.166	.244	.374
Grasa (%)	Antes	32.5±5.4	34.5±10.9	36.9±9.3
	Después	31.9±5.1	34.0±11.4	36.3±10.3
	<i>p</i>	.147	.257	.267
Masa muscular (Kg)	Antes	48.7±9.7	49.9±11.2	49.0±14.5
	Después	49.8±9.6	50.2±11.1	47.7±12.7
	<i>p</i>	.012*	.249	.154
Cintura (cm)	Antes	92.0±11.7	103.0±18.5	104.3±17.7
	Después	95.2±10.4	100.7±18.4	102.6±20.5
	<i>p</i>	.029*	.043*	<.001*
Cadera (cm)	Antes	100.9±7.0	108.1±17.6	106.1±11.9
	Después	104.0±6.0	105.7±18.7	106.4±13.66
	<i>p</i>	.033*	.039*	.387
ICC	Antes	0.91±0.11	0.95±0.07	0.98±0.12
	Después	0.91±0.08	0.95±0.09	0.96±0.13
	<i>p</i>	.401	.483	.058

IMC, Índice de masa corporal; ICC, Índice cintura cadera.

* Valores *p* obtenidos de la Prueba T de muestras emparejadas con significancia estadística <0.05

Cambios en la medición de glucosa

Dentro del grupo suplementado con 400 mcg de picolinato de cromo, existe una disminución en comparación con el valor inicial de las variables IGM 0.2 %, en la variabilidad de glucosa 1.5%, en la glucosa promedio 8.8 mg/dl, en el tiempo en rango bajo 1.4% y en el tiempo en rango alto 3.9%; mientras que existe un aumento en el tiempo en rango normal 5.4%. (Tabla 3)

Tabla 3. Cambios en las medidas del medidor de glucosa

		Placebo (n=9)	Picolinato de cromo 200 mcg (n=9)	Picolinato de cromo 400 mcg (n=9)
IGM (%)	Antes	6.1±0.5	6.5±0.8	7.0±1.3
	Después	6.2±0.8	6.6±0.9	6.8±1.0
	<i>p</i>	.132	.429	.005*
Variabilidad de glucosa (%)	Antes	18.9±6.9	24.2±4.2	23.1±5.4
	Después	19.1±6.8	23.2±4.7	21.6±3.6
	<i>p</i>	.473	.244	.016*
Glucosa promedio (mg/dl)	Antes	116.6±22.5	136.8±37.4	154.8±56.7
	Después	123.5±35.1	139.1±38.3	146.0±44.9
	<i>p</i>	.116	.399	.010*
Tiempo por debajo del rango (%)	Antes	2.0±4.8	0.8±1.3	1.4±3.6
	Después	2.0±5.6	0.7±1.0	0.0±0.0
	<i>p</i>	.500	.272	-
Tiempo en rango normal (%)	Antes	92.8±12.0	83.5±20.2	71.2±31.5
	Después	87.2±22.9	81.3±25.0	76.6±31.3
	<i>p</i>	.109	.354	.008*
Tiempo por arriba del rango (%)	Antes	5.1±11.6	14.8±21.1	27.2±33.4
	Después	10.7±23.1	17.8±25.5	23.3±31.3
	<i>p</i>	.109	.309	.007*

IGM, Indicador de control de glucosa.

* Valores *p* obtenidos de la Prueba T de muestras emparejadas con significancia estadística <0.05

Cambios en la medición hepática

Como se muestra en la Tabla 4, la elastografía de transición mostró un aumento en la cantidad de grasa hepática (9.4 dB) en el grupo suplementado con 200 mcg de picolinato de cromo; sin embargo, el grupo suplementado con 400 mcg de picolinato de cromo tuvo una disminución de 61.8 dB. No se detectaron cambios en la rigidez hepática, ni entre los tres grupos de tratamiento.

Tabla 4. Cambios en las medidas de la elastografía de transición

		Placebo (n=9)	Picolinato de cromo 200 mcg (n=9)	Picolinato de cromo 400 mcg (n=9)
CAP (dB)	Antes	281.2±52.1	358.1±37.2	294.4±67.5
	Después	303.8±36.9	296.3±50.0	303.8±77.8
	<i>p</i>	.127	.009*	.024*
LSM (kPa)	Antes	5.0±1.8	5.0±0.8	4.4±1.1
	Después	5.0±1.1	5.0±1.9	4.4±0.9
	<i>p</i>	.456	.494	.431

CAP, Parámetro de atenuación controlada. LSM, Medición de la rigidez del hígado.

* Valores *p* obtenidos de la Prueba T de muestras emparejadas con significancia estadística <0.05

Discusión

El objetivo del estudio fue examinar el efecto del picolinato de cromo sobre la variabilidad glucémica y de forma secundaria el efecto en el hígado medido mediante el parámetro de atenuación controlada en pacientes con DM2. El fundamento de este enfoque se centró en que los pacientes diabéticos, al aumentar la ingesta de cromo en su dieta, el cual actúa como un cofactor crítico en la acción de la insulina, establecerían un mayor control glucémico (38).

El grupo suplementado con 400 mcg de picolinato de cromo redujo las medidas antropométricas como el porcentaje de grasa y masa muscular en comparación con sus niveles iniciales. Un factor que pudo haber contribuido en el cambio de estas medidas es el periodo (6 meses) en que se administró la suplementación contraria a lo reportado por el grupo del doctor Amato en 2000 que se suplementó por tan solo 8 semanas y por los grupos del doctor Volpe en el 2000 y del doctor Moradi en 2021 con una duración de 12 semanas. A diferencia de lo reportado en 2006 por Martin et al., donde se mostraron resultados con una suplementación de 1000 mcg de picolinato de cromo, en nuestro estudio se pudo notar resultados desde los 400 mcg de cromo. Por otro lado, se presentó un aumento significativo del peso corporal y por ende en el IMC, similar a lo reportado Martin et al., en 2006 donde los sujetos ganaron en promedio 0.9 kg de peso corporal desde el inicio, situación que puede deberse a que la muestra es reducida para los grupos y además al gramaje utilizado de suplementación con picolinato de cromo, donde vemos que a partir de los 400 mcg se presenta este fenómeno (63–66).

Se observó una mejora en el control glucémico en el grupo tratado con 400 mcg de picolinato de cromo dentro de las variables como el IGM, la glucosa promedio similar a lo reportado por el grupo del doctor Anderson en el cual la glucosa en ayunas fueron significativamente más bajas (51,67). También se mantuvo un mayor porcentaje en tiempo en rango y por ende disminuyó la variabilidad de glucosa durante los 14 días continuos, que puede ser secundario al mejorar la

sensibilidad a la insulina al potencializar la vía de señalización de la misma (66,68).

Con los datos obtenidos por la elastografía de transición, no se notaron cambios en los pacientes pertenecientes al grupo suplementado con 400 mcg de picolinato de cromo, pero si en el grupo suplementado con 200 mcg de picolinato de cromo, lo que se podría deber a que el cromo puede desempeñar un papel en la disminución del proceso inflamatorio de la enfermedad al mejorar el estado de la glucosa que interactúa como influencia en la evolución de MAFLD (66,69).

El proyecto tiene como fortaleza que se dio la suplementación de picolinato de cromo a diferentes dosis (200 y 400 mcg) por un periodo de tratamiento a 6 meses en comparación con la mayoría de los protocolos en los que la suplementación se da por 3 meses. Aunado a esto, se encuentra como fortaleza el monitoreo continuo de glucosa, que permite valorar el comportamiento de la glucosa antes y después de la intervención siendo más fiable que la glucosa en ayuno o un solo reporte de hemoglobina glicosilada ya que se valoran las fluctuaciones de glucosa las 24 horas por 14 días. Por otro lado, todos los sujetos completaron el estudio y el picolinato de cromo fue bien tolerado sin efectos adversos.

Sin embargo, el estudio cuenta con deficiencias, como la cantidad reducida de participantes en cada grupo, la falta de pruebas bioquímicas que permitan una evaluación completa de MAFLD. Además, no se puede excluir la posibilidad que la duración del tratamiento 24 semanas, haya sido corta para demostrar una diferencia significativa en los parámetros evaluados.

Se sugiere continuar la línea de investigación aumentando la n en cada grupo y agregando la evaluación sérica del perfil lipídico, estudios de investigación en los que se aborden la ingesta dietética, la oxidación de la grasa del músculo esquelético y la señalización de insulina para poder completar su contribución en la lipotoxicidad que interactúa como una influencia en la evolución de MAFLD. Además, otros estudios que examinen los mecanismos de acción celular ayudarían a aclarar aún más el tema.

Conclusiones

El estudio sugiere que la suplementación con picolinato de cromo en sujetos con DM2 mejora el control de la glucosa. Además, la suplementación con 400 mcg de picolinato de cromo atenúa el peso corporal y la acumulación de grasa visceral en comparación con el grupo placebo lo que sugiere que la suplementación con picolinato de cromo podría considerarse como un complemento en el control de glucosa de los pacientes con DM2.

Bibliografía

1. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver Anatomy. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2010 [cited 2023 May 16];90(4):643. Available from: [/pmc/articles/PMC4038911/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2010/4/643/)
2. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. [cited 2023 May 18]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05203-7>
3. Gordillo M, Evans T, Gouon-Evans V. Orchestrating liver development. 2015;
4. Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26.
5. Sayed SA El, Mukherjee S. Physiology, Pancreas. *StatPearls* [Internet]. 2022 May 8 [cited 2023 May 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459261/>
6. Rajput R, Ahlawat P. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in prediabetes. *Diabetes Metab Syndr* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Nov 17];13(5):2957–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425963/>
7. Broadhurst CL, Domenico P. Clinical studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus--a review. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2006 [cited 2022 Nov 17];8(6):677–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17109600/>
8. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. 2022 [cited 2023 Jun 6]; Available from: <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
9. Zhou Q, Guo W, Jia Y, Xu J. Comparison of Chromium and Iron Distribution in Serum and Urine among Healthy People and Prediabetes and Diabetes Patients. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 17];2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915353/>
10. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 17]. INFORME MUNDIAL SOBRE LA DIABETES. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf>
11. Rajeev Goyal, Ishwarlal Jialal. Diabetes Mellitus Type 2. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jun 19 [cited 2022 Nov 17];3(1):8–17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
12. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec 17;1(1):15019.
13. Lee J, Cho YK, Kang YM, Kim HS, Jung CH, Kim HK, et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Nov 17];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754157/>
14. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* [Internet]. 2007 Mar [cited 2022 Nov 17];30(3):753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327355/>

15. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. 2018.
16. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? *Diabetes Metab J* [Internet]. 2015 [cited 2022 Nov 17];39:273–82. Available from: <http://e-dmj.org>
17. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Mar;7(3):221–30.
18. Umpierrez GE, P. Kovatchev B. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. 2018 Dec;356(6):518–27.
19. Manuel J, Trillo M, Javier F, Soidán G, Tejera Pérez C, Martínez J, et al. S U P L E M E N T O Diabetes práctica Hiperglucemia posprandial. 2019 [cited 2022 Nov 21]; Available from: www.euromedice.net
20. Subramanian S, Chait A. Dyslipidemia in Diabetes. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2019. p. 186–98.
21. Nusca A, Tuccinardi D, Albano M, Cavallaro C, Ricottini E, Manfrini S, et al. Glycemic variability in the development of cardiovascular complications in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018 Nov;34(8):e3047.
22. Zhou Z, Sun B, Huang S, Zhu C, Bian M. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? [cited 2022 Nov 18]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>
23. Saisho Y. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 18];15:18381–406. Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
24. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments.
25. Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, George J. MAFLD: How is it different from NAFLD? *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2023 Feb 28 [cited 2023 Jun 7];29(Suppl):S17. Available from: [/pmc/articles/PMC10029949/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814183/)
26. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Jun 7];67(1):328–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28714183/>
27. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2023 Feb 28 [cited 2023 Jun 7];29(Suppl):S32. Available from: [/pmc/articles/PMC10029957/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36814183/)
28. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical Medicine* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Jun 7];18(3):245. Available from: [/pmc/articles/PMC6334080/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30414183/)
29. Wree A, Broderick L, Canbay A, Hoffman HM, Feldstein AE. From NAFLD to NASH to cirrhosis-new insights into disease mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2023 Jun 7];10(11):627–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958599/>

30. Nath P, Singh SP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Time to Take the Bull by the Horns. *Euroasian J Hepatogastroenterol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Jun 7];8(1):47. Available from: [/pmc/articles/PMC6024035/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244441/)
31. Castera L, Beaujon H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: Non-invasive tests are enough. *Liver International* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2023 Jun 7];38:67–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.13658>
32. Torabi Z, Rafiei R, Habyby Z, Fouladi L, Najafi S, Asgary S. Chromium level in prediction of diabetes in pre-diabetic patients. *Adv Biomed Res*. 2014;3(1):235.
33. Wang Y qun, Yao M hui. Effects of chromium picolinate on glucose uptake in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes involve activation of p38 MAPK. *J Nutr Biochem*. 2009 Dec;20(12):982–91.
34. Kwon MJ, Chung HS, Yoon CS, Ko JH, Jun HJ, Kim TK, et al. The effect of chromium on rat insulinoma cells in high glucose conditions. *Life Sci*. 2010 Sep;87(13–14):401–4.
35. Anderson RA. Nutritional role of chromium. *Science of The Total Environment*. 1981 Jan;17(1):13–29.
36. Vincent JB. The Biochemistry of Chromium. *J Nutr*. 2000 Apr 1;130(4):715–8.
37. Gómez García A, Magaña Garns P. Papel del cromo y del cinc en el metabolismo de la insulina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2004 Oct 2;42(4):342–52.
38. Cefalu WT, Hu FB. Role of Chromium in Human Health and in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Nov 1;27(11):2741–51.
39. Chromium [Internet]. [cited 2022 Nov 19]. Available from: <https://lpi.oregonstate.edu/book/export/html/199>
40. McIver DJ, Grizales AM, Brownstein JS, Goldfine AB. Risk of Type 2 Diabetes Is Lower in US Adults Taking Chromium-Containing Supplements. *J Nutr*. 2015 Dec 1;145(12):2675–82.
41. Chen G, Liu P, Pattar GR, Tackett L, Bhonagiri P, Strawbridge AB, et al. Chromium Activates Glucose Transporter 4 Trafficking and Enhances Insulin-Stimulated Glucose Transport in 3T3-L1 Adipocytes via a Cholesterol-Dependent Mechanism. *Molecular Endocrinology*. 2006 Apr;20(4):857–70.
42. Pattar GR, Tackett L, Liu P, Elmendorf JS. Chromium picolinate positively influences the glucose transporter system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycemic diabetic conditions. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2006 Nov;610(1–2):93–100.
43. Wang Y, Van Oort MM, Yao M, Van der Horst DJ, Rodenburg KW. Insulin and Chromium Picolinate Induce Translocation of CD36 to the Plasma Membrane Through Different Signaling Pathways in 3T3-L1 Adipocytes, and with a Differential Functionality of the CD36. *Biol Trace Elem Res*. 2011 Sep 19;142(3):735–47.
44. Vincent JB. Is the Pharmacological Mode of Action of Chromium(III) as a Second Messenger? *Biol Trace Elem Res*. 2015 Jul 17;166(1):7–12.

45. Zhang Q, Xiao X hua, Li M, Li W hui, Yu M, Zhang H bing, et al. Chromium-containing traditional Chinese medicine, Tianmai Xiaoke Tablet improves blood glucose through activating insulin-signaling pathway and inhibiting PTP1B and PCK2 in diabetic rats. *J Integr Med.* 2014 May;12(3):162–70.
46. Afridi HI, Kazi TG, Brabazon D, Naher S, Talpur FN. Comparative metal distribution in scalp hair of Pakistani and Irish referents and diabetes mellitus patients. *Clinica Chimica Acta.* 2013 Jan;415:207–14.
47. Sharma S, Agrawal RP, Choudhary M, Jain S, Goyal S, Agarwal V. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2011 Jul;25(3):149–53.
48. Racek J, Trefil L, Rajdl D, Mudrová V, Hunter D, Senft V. Influence of Chromium-Enriched Yeast on Blood Glucose and Insulin Variables, Blood Lipids, and Markers of Oxidative Stress in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2006;109(3):215–30.
49. Racek J, Sindberg CD, Moesgaard S, Mainz J, Fabry J, Müller L, et al. Effect of Chromium-Enriched Yeast on Fasting Plasma Glucose, Glycated Haemoglobin and Serum Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Insulin. *Biol Trace Elem Res.* 2013 Oct 7;155(1):1–4.
50. Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Jun;39(3):292–306.
51. Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Chowdhury J, et al. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem.* 2002 Nov;13(11):690–7.
52. Bahijri SMA, Mufti AMB. Beneficial Effects of Chromium in People with Type 2 Diabetes, and Urinary Chromium Response to Glucose Load as a Possible Indicator of Status. *Biol Trace Elem Res.* 2002;85(2):097–109.
53. Khodavirdipour A, Haddadi F, Keshavarzi S. Chromium Supplementation; Negotiation with Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia and Depression. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 Jun 5;19(1):585–95.
54. Nussbaumerova B, Rosolova H, Krizek M, Sefrna F, Racek J, Müller L, et al. Chromium Supplementation Reduces Resting Heart Rate in Patients with Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Tolerance. *Biol Trace Elem Res.* 2018 Jun 30;183(2):192–9.
55. Klisic A, Isakovic A, Kocic G, Kavaric N, Jovanovic M, Zvrko E, et al. Relationship between Oxidative Stress, Inflammation and Dyslipidemia with Fatty Liver Index in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2018 Jun 11;126(06):371–8.
56. Vesa C, Behl T, Nemeth S, Bratu O, Diaconu C, Moleriu R, et al. Prediction of NAFLD occurrence in prediabetes patients. *Exp Ther Med.* 2020 Oct 13;20(6):1–1.

57. Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F, Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017 Dec 16;16(1):203.
58. Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. *J Nutr Biochem.* 2012 Apr;23(4):313–9.
59. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Copper, Chromium, Manganese, Iron, Nickel, and Zinc Levels in Biological Samples of Diabetes Mellitus Patients. *Biol Trace Elem Res.* 2008 Apr 11;122(1):1–18.
60. Brännmark C, Nyman E, Fagerholm S, Bergenholm L, Ekstrand EM, Cedersund G, et al. Insulin Signaling in Type 2 Diabetes. *Journal of Biological Chemistry.* 2013 Apr;288(14):9867–80.
61. Ajjan RA, Cummings MH, Jennings P, Leelarathna L, Rayman G, Wilmot EG. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res.* 2018 May 15;15(3):175–84.
62. Janapala RN, Jayaraj JS, Fathima N, Kashif T, Usman N, Dasari A, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-analysis. *Cureus.* 2019 Sep 12;
63. Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, et al. Chromium Picolinate Supplementation Attenuates Body Weight Gain and Increases Insulin Sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 [cited 2023 Sep 17];29:1826–32. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/29/8/1826/593598/zdc00806001826.pdf>
64. Amato P, Morales AJ, Yen SSC. Effects of Chromium Picolinate Supplementation on Insulin Sensitivity, Serum Lipids, and Body Composition in Healthy, Nonobese, Older Men and Women. *J Gerontol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Sep 17];55(5):260–3. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/55/5/M260/2948100>
65. Volpe SL, Huang HW, Larpadisorn K, Lesser II. Effect of Chromium Supplementation and Exercise on Body Composition, Resting Metabolic Rate and Selected Biochemical Parameters in Moderately Obese Women Following an Exercise Program. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2023 Sep 17];20(4):293–306. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07315724.2001.10719050>
66. Moradi F, Kooshki F, Nokhostin F, Khoshbaten M, Bazayr H, Pourghassem Gargari B. A pilot study of the effects of chromium picolinate supplementation on serum fetuin-A, metabolic and inflammatory factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* 2021 Jan 1;63:126659.
67. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, et al. Elevated Intakes of Supplemental Chromium Improve Glucose and Insulin Variables in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes* [Internet]. 1997 [cited 2023 Sep 18];46:1786–91. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/46/11/1786/363856/46-11-1786.pdf>

68. Saiyed ZM, Lugo JP. Impact of chromium dinicocysteinate supplementation on inflammation, oxidative stress, and insulin resistance in type 2 diabetic subjects: an exploratory analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Food Nutr Res* [Internet]. 2016 Sep 28 [cited 2023 Sep 17];60. Available from: [/pmc/articles/PMC5043078/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811111/)
69. Ghosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Chowdhury J, et al. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem*. 2002 Nov 1;13(11):690–7.

Anexos

Abreviaturas

G6P	Glucosa-6-fosfato
ATP	Adenosin trifosfato
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
PACAP	Polipéptido activador de la adenil ciclasa pituitaria
GLP-1	Péptido 1 similar a glucagón
GIP	Péptido Inculinotrópico dependiente de glucosa
DM2	Diabetes tipo 2
WHO	Organización Mundial de la Salud
ADA	Asociación Americana de Diabetes
IDF	Federación Internacional de Diabetes
FPG	Glucosa plasmática en ayunas
OGGT	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
A1C	Hemoglobina glucosilada
PG	Glucosa plasmática
DCCT	Ensayo sobre el control y complicaciones de la diabetes
NGSP	Programa Nacional de estandarización de la glicohemoglobina
MAFLD	Enfermedad de hígado graso asociado a disfunción metabólica
Cr	Cromo
CrPic	Picolinato de Cromo
GLUT 4	GLUT
AUDIT	AUDIT
IQR/M	Rango intercuartilar/mediana

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

Nombre	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años cumplidos al ingreso del protocolo.	Cuantitativa discreta. Años
Peso	Fuerza con que la tierra atrae un cuerpo. Indicador global de la masa corporal.	Cantidad de kilogramos en la paciente al momento de ingresar al protocolo.	Cuantitativa continua. Kilogramos (Kg)
Talla	Medida de una persona de los pies a la cabeza.	Medida en metros y sentado en su expediente.	Cuantitativa discreta. Metros (m) y /o Centímetros (cm)
Índice de masa corporal	Indicador de la relación entre el peso y la talla.	Relación entre el peso y la talla al cuadrado al inicio del protocolo.	Cuantitativa continua, polinómica. (Kg/m ²) Categorías <ul style="list-style-type: none"> - Bajo peso ≤ 18.4 - Normal 18.5 - 24.9 - Sobrepeso 25 - 29.9 - Obesidad grado I 30 – 34.9 - Obesidad grado II 35 – 39.9 - Obesidad grado III ≥ 40
Porcentaje de grasa corporal	Medida indicativa de peso que ayuda a distinguir de la masa muscular	Masa total en grasa dividida por la masa corporal total multiplicada por 100.	Cuantitativa continua, polinómica. Porcentaje (%) Categorías Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> - Delgado ≤ 14.9 - Óptimo 15 – 20.9 - Ligero sobrepeso 21 – 25.9 - Sobrepeso 26 – 31.9 - Obesidad ≥ 32 Categorías Hombres: <ul style="list-style-type: none"> - Delgado ≤ 7.9 - Óptimo 8 – 15.9 - Ligero sobrepeso 16 – 20.9 - Sobrepeso 21 – 24.9 - Obesidad ≥ 25
Masa muscular	Componente mayoritario de la masa libre de grasa.	Componente importante de la masa libre de grasa, reflejo del estado nutricional de la proteína.	Cuantitativa continua, polinómica. Kilogramos (Kg) Categorías Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> 18 – 30 años <ul style="list-style-type: none"> - Bajo < 35 - Normal 35 - 42 - Alto > 42 31 – 60 años <ul style="list-style-type: none"> - Bajo < 33 - Normal 33 - 38 - Alto > 38 ≥ 61 años <ul style="list-style-type: none"> - Bajo < 28 - Normal 28 - 33 - Alto > 33 Categorías Hombres: <ul style="list-style-type: none"> 18 – 30 años <ul style="list-style-type: none"> - Bajo < 43 - Normal 43 - 56 - Alto > 56 31 – 60 años <ul style="list-style-type: none"> - Bajo < 40 - Normal 40 - 50 - Alto > 50 ≥ 61 años <ul style="list-style-type: none"> - Bajo < 38 - Normal 38 - 57 - Alto > 57
Circunferencia de cintura	Índice que mide la concentración de grasa en la zona abdominal.	Medición de la distancia alrededor de la parte más estrecha del abdomen.	Cuantitativa continua, dicotómica. Centímetros (cm) Categorías de obesidad central: <ul style="list-style-type: none"> - Mujer ≥ 88

			- Hombre ≥ 94
Circunferencia de cadera	Indice que mide la prominencia posterior máxima, perpendicular al eje longitudinal del tronco.	Medición de la distancia alrededor de la parte más prominente de los glúteos.	Cuantitativa continua. Centímetros (cm)
Índice cintura - cadera	Medida antropométrica específica para medir los niveles de grasa intraabdominal.	Es la relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera, ambos valores en centímetros	Cuantitativo intervalo, dicotómica. Centímetro Categoría Mujeres: - Ginecoide (sin riesgo): < 0.94 - Androide (con riesgo): ≥ 0.85 Categoría Hombres: - Ginecoide (sin riesgo): < 0.94 - Androide (con riesgo): ≥ 0.94

Definiciones conceptuales

Nombre	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición
CAP	Perímetro de atenuación controlada.	Decibeles medidos mediante elastografía de transición.	Cuantitativa discreta, polinómica. Decibelio (dB) Categorías. - S0: ≤ 231 - S1: 232 – 256 - S2: 257 – 289 - S3: ≥ 290
LSM	Medición de la rigidez del hígado.	Kilopascuales medidos mediante elastografía de transición	Cuantitativa discreta, polinómica. Kilopascuales(kPa) Categorías. - F0: ≤ 5.4 - F1: 5.5 - 7.4 - F2: 7.5 - 9.9 - F3: 10 – 13.9 - F4: ≥ 14
Sensor de glucosa continuo (FreeStyle LibreLink)	Monitoreo de glucosa en líquido intersticial de las personas.	Medición de los niveles de glucosa las 24 horas del día	
Cromo	Elemento químico de número 24 que se encuentra en el grupo 6 de la tabla periódica.	Mineral esencial que debe obtenerse de la alimentación y es importante en la descomposición de las grasas y carbohidratos, también ayuda en la acción de la insulina y la descomposición de la glucosa.	Cualitativa
MAFLD	Hígado graso asociado a disfunción metabólica.	Presencia de grasa en el hígado diagnosticada mediante imágenes o histología.	Cuantitativa discreta, cuantitativa nominal. - ≤ 231 sin HGADM - ≥ 232 con HGADM
Indicador de control de glucosa (GMI)	Indicador de manejo de glucosa.	Indica el promedio del nivel de A1C que se espera basándose en el promedio de glucosa medida.	Cuantitativa, dicotómica. Para DM2, control de glucemia $< 7\%$
% Variabilidad glucémica	Oscilación de los niveles de glucosa en sangre por debajo o por encima del rango normal.	Se define como el porcentaje del coeficiente de variación (%CV).	Cuantitativa, politómica. - Excelente ≤ 33.4 - Bueno 33.5 - 36.7 - Aceptable 36.8 - 40.6 - Pobre ≥ 40.6
Glucosa promedio	Promedio total de glucosa en sangre en un determinado tiempo.	Medida de glucosa en sangre durante los 14 días de monitoreo continuo.	Cuantitativa. Miligramo por decilitro (mg/dl)
Tiempo de glucosa en hipoglucemia.	Tiempo de glucosa en rango bajo.	Porcentaje del tiempo que el paciente tuvo una glucosa por debajo de 69 mg/dl durante los 14 días del monitoreo.	Cuantitativa. Porcentaje (%)
Tiempo de glucosa en rango normal.	Tiempo de glucosa en rango normal.	Porcentaje del tiempo que el paciente tuvo una glucosa entre 70 y 180 mg/dl durante los 14 días del monitoreo.	Cuantitativa. Porcentaje (%)
Tiempo de glucosa en hiperglucemia.	Tiempo de glucosa en rango alto.	Porcentaje del tiempo que el paciente tuvo una glucosa por arriba de 181 mg/dl durante los 14 días del monitoreo.	Cuantitativa. Porcentaje (%)