

Tesis Doctoral

Valoración urinaria del cinc y cromo en la Diabetes Mellitus

Presentación *D^a. Esther RECASENS LLOBERA*

Dirección: *Profesor Dr. August COROMINAS VILARDELL*

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL
BADALONA
Marzo 2006

ÍNDICE

	página
1. INTRODUCCIÓN	7
2. REVISIÓN HISTÓRICA: importancia de los minerales a través de la historia	15
2.1. Estudios desde la antigüedad sobre minerales	17
2.2. Últimos estudios realizados sobre cromo y cinc en diabetes	21
2.2.1. Trabajos sobre Zn y Cr, en la Diabetes Mellitus in vitro	21
2.2.2. Trabajos sobre Zn y Cr, en la Diabetes Mellitus in vivo	24
2.2.3. Tesis sobre Zn y Cr, en la Diabetes Mellitus	31
3. MINERALES Y OLIGOELEMENTOS EN EL CUERPO HUMANO	33
3.1. Composición mineral del cuerpo humano	38
3.2. Funciones nutricionales de los principales elementos	39
3.3. Mediciones del cinc y cromo en el hombre	45
a. Análisis	45
b. Metalogramas o ionogramas	45
b.1. Sangre	46
b.2. Cabello	47
b.3. Orina (MAU)	49
b.4. Tablas patrón referenciales para la población	54
4. EL CINCO	61
4.1. Funciones del cinc en el metabolismo	64
4.1.1. Funciones fisiológicas	65
4.1.2. Relación del cinc y la insulina	68
4.1.3. El Zn y su asociación con las diferentes enzimas (E-M-S)	70
4.1.3.1. Carboxipeptidasa	74
4.1.3.2. Superóxido dismutasa (S.O.D.)	75
4.1.3.3. Otras enzimas en las que interviene el cinc	78
4.2. Distribución corporal del cinc en el organismo	80
4.3. Absorción del cinc	82
4.4. Asociaciones compatibles, complementarias y sinergias	85
4.5. Asociaciones incompatibles y antagonistas	86

	página
4.6. Identificación de carencias y deficiencias y sus manifestaciones clínicas	89
4.7. Requerimientos dietéticos del cinc en los diferentes grupos de población	92
4.8. Formas químicas. Posología	98
4.9. Toxicidad y contraindicaciones	100
4.10. El cinc y los alimentos	101
5. EL CROMO	103
5.1. Acciones del cromo	105
5.2. Absorción, transporte, distribución y excreción	106
5.3. Funciones	107
5.4. Relación del cromo y la insulina	111
5.5. El cromo y su intervención en distintas patologías	113
5.6. Interacciones con otros nutrientes	115
5.7. Deficiencia de cromo	116
5.8. Excesos e intoxicación	116
5.9. El cromo en los diferentes alimentos	117
5.10. Lista de las formas químicas suplementadas en Europa	118
5.11. Tabla de requerimientos de cromo en los distintos grupos de población	118
6. OBJETIVOS	121
7. MATERIAL y MÉTODOS	125
7.1. Grupo control: obtención de las muestras de orina	127
7.2. Grupo de estudio: pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 y 2	127
7.3. Protocolo de recogida de orina de los pacientes diabéticos	127
7.4. Protocolo del laboratorio: análisis de orinas	130
7.5. Espectrómetro atómico ICP-MS X7 Thermo. corp (EEUU)	132
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	135
9. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y GRÁFICOS	261
10. DISCUSIÓN	271
11. CONCLUSIONES	281
12. BIBLIOGRAFÍA	289

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Tras la revisión de mucha bibliografía en la que se estudian patologías relacionadas con deficiencias orgánicas de diversos minerales, tanto macro como micro elementos, decidí realizar este trabajo de tesis doctoral sobre los elementos cinc y cromo en la patología de la diabetes. El estudio y la valoración urinaria se realizan sólo sobre estos dos elementos químicos porque intervienen mayoritariamente en distintos mecanismos fisiológicos relacionados con esta patología.

Desde el punto de vista médico, el ser humano se concibe como un complejo psicosomático cuya estructura y funcionamiento se encuentra en constante interacción con un ambiente externo. No debemos olvidar, que la modulación de la parte genética del organismo viene influenciada e interacciona a modo recíproco con este entorno, en el que la nutrición va a ser un factor relevante a tener en cuenta. Si el cuerpo no tiene los nutrientes necesarios para efectuar sus funciones y reparaciones celulares irá haciendo déficit, que a la larga podrán derivar en disfunciones orgánicas. Hay varios factores que impiden que estos aportes lleguen en las cantidades necesarias y suficientes para cada organismo. Uno de estos factores puede ser causado por una alimentación desequilibrada, otro sería la deficiencia de estos elementos en los productos de la cadena alimentaria. Otros factores pueden ser: la etapa vital, la edad de la persona, el tipo de actividad, y/o el sexo del individuo.

La importancia de la acción de los elementos cromo y cinc, es que están implicados en más de doscientas reacciones químicas y, por ello, reservo un apartado en el que se explican con detalle las características de cada uno. Con respecto al resto de elementos nutricionales, también necesarios para el organismo, sólo se hace una breve exposición; ya que de alguna manera se ven implicados a modo secundario en las diversas interacciones con los dos elementos principales del estudio de este trabajo.

El organismo a través de los alimentos y sus reacciones químicas, da la configuración necesaria para un correcto funcionamiento biológico. En nuestro organismo se producen numerosas interacciones entre nutrientes que provienen de los alimentos ingeridos. A estas reacciones químicas se adicionan toda una serie de factores

internos y externos al organismo, aquellos que implican alteraciones metabólicas, como también, todas aquellas variables que afectan al estado psicosomático de la persona. Todo ello, repercute en el estado global de salud.

Se ha observado en algunos estudios realizados sobre la población, que si consideramos el análisis cuantitativo del valor plasmático de los elementos cinc y cromo, estos aparecen disminuidos a partir de la edad de 70 años.^{43,66}

El proceso de nutrición tiene lugar en un contexto específico, con una estructura muy compleja, con una composición química determinada y con una capacidad muy concreta para desarrollar sistemas de adaptación a las más diversas situaciones. Para que este mecanismo de adaptación funcione correctamente es necesario que el organismo tenga los elementos adecuados para poder completar todos los procesos, y elaborar los productos convenientes y necesarios para mantener este sistema de defensa y permitir su correcto funcionamiento.

Hay elementos que el organismo elabora por sí mismo, mientras que otros deben ser aportados desde el exterior. En el caso de que exista una deficiencia, el organismo no puede realizar las reacciones químicas específicas, ni elaborar los productos requeridos. Sustancias insignificantes de ciertos elementos pueden bloquear distintas reacciones en cadena. De ello se deriva la importancia de evitar deficiencias y carencias de nutrientes. La deficiencia de éstos en la alimentación diaria provoca anomalías estructurales o fisiológicas similares en las diferentes especies; éstas pueden corregirse o prevenirse con la debida administración del elemento que está en deficiencia.¹²⁸

Se puede considerar que en su totalidad estos elementos intervienen en la estructura general de los organismos biológicos de los casos prácticos expuestos en este trabajo. Además de ello, suponen una funcionalidad estructural importante, ya sea de tipo químico, físico y/o informativo, entre otras.

Desde hace 15 años los elementos traza, dentro de los cuales se encuentran el cromo y el cinc, son objeto de investigaciones en el campo de la nutrición, la bioquímica, la química y la clínica. Su acción metabólica ha sido bien demostrada. Los elementos traza son los responsables del equilibrio biológico y fisiológico de los

organismos. Los podemos considerar a modo de catalizadores indispensables y nutrientes esenciales.^{8,9,72,128,129}

Cuando se empezó este trabajo no teníamos a nuestra disposición demasiados estudios hechos sobre las interacciones de cada uno de estos dos elementos, el cinc y el cromo y la patología de la diabetes; sin embargo, en los últimos años, las publicaciones han ido en aumento. Son remarcables los trabajos científicos que se encuentran aún en fase inicial, es decir, en pruebas in vitro y en animales, pero sobre todo se han publicado varios trabajos sobre Cr, Zn y diabetes en el año 2005. En el campo clínico quizás aún hay pocas experiencias realizadas; pero, por lo general de las pocas que existen, los resultados publicados son muy llamativos científicamente. Aún así, es patente que quedan muchos factores por estudiar. Algunos trabajos hacen hincapié en el contenido de vitaminas y minerales (cinc y cromo) de los alimentos en general y el cambio de hábitos alimentarios de la población como variables de interés para su estudio. Ambos factores se considerarían determinantes para poder observar las deficiencias en la población.^{7,9,72,127,A234,A235,A236, A237,A238,A239,A240}

La ingesta de suplementaciones, pueden corregir el déficit mineral y, en consecuencia, el inmunitario. La evolución de estos resultados estadísticamente correlacionados deberían seguirse a través de estudios longitudinales y a largo plazo. Lo que parece importante no es sólo si el cinc y cromo son aportados para la regulación de su déficit, sino la asimilación de éstos a través de la alimentación. Ésta debe consistir especialmente en la variación de alimentos ricos en cinc y cromo. Se considera que la mejor manera de asimilarlos es a través de la digestión de alimentos que los contengan.^{A245,A247,A248,A253,A256}

Estos dos oligoelementos, Zn y Cr, tienen incidencia sobre los problemas de respuesta inmunitaria, las alteraciones de la parte lipídica sanguínea y sobre el metabolismo de los glúcidos. También tiene efectos muy beneficiosos sobre el metabolismo glucídico y lipídico en mujeres menopáusicas. Las deficiencias y carencias alimenticias han motivado el aumento de trabajos de investigación sobre este tema.^{7, 66,155,171}

Es frecuente encontrar concentraciones demasiado pequeñas de cromo en sangre en el diabético, sobre todo cuando la diabetes es difícilmente controlable y no se llega a una buena regulación con la insulina. Tal como se ve plasmado en algunos trabajos, un suficiente aporte de Cr y Zn permitiría reducir las dosis de insulina.

Es importante evitar la suplementación de los 2 oligoelementos anteriormente citados en la misma ingesta porque tras la absorción intestinal ambos comparten el mismo ligando, por tanto, si están los dos elementos presentes en la digestión van a competir entre ellos. Posiblemente impidiendo que se realice una buena absorción.

Esta escueta exposición nos permite ver el interés que puede tener el seguir haciendo estudios sobre la valoración del cromo y cinc en diabéticos.^{10,12,66}

En este trabajo se exponen, en primer lugar, los antecedentes históricos de los minerales y sus distintos usos desde la antigüedad hasta nuestros días. También se citan algunos de los estudios más importantes que se han realizado hasta la finalización de esta tesis. Luego se hace un breve resumen de la composición mineral del cuerpo humano y de los principales minerales y de las diversas formas de medición de éstos en el hombre.^{4,35,38,71,72}

Se expone el funcionamiento en el metabolismo de los elementos cinc y cromo: detallando la acción y la influencia de éstos en la insulina y sus necesidades fisiológicas. También se describe su absorción, su asociación con diferentes enzimas, los alimentos en los que se encuentran y las necesidades de estos elementos según la etapa vital. La población genéticamente predispuesta a la patología diabética tendrá mayor probabilidad de presentar deficiencias y las consecuencias que de ello se derivan.^{66,71,72,110}

De todas maneras se ha comprobado que en muchos casos los consumos de Zn y Cr en individuos de países desarrollados son inferiores a las cantidades oficialmente recomendadas (RDA) o a las que se consideran óptimas.^{66,128,129}

Se exponen los objetivos generales y se describen los materiales y métodos de la parte práctica de esta tesis: valoraciones urinarias en 266 individuos.

Finalmente, se exponen los datos prácticos de la valoración de cromo y cinc en diabéticos a través de la orina con espectrómetro atómico y se comparan con la población control y seguidamente se analizan los datos obtenidos a través de un análisis estadístico.

Luego en la discusión se describen la técnica utilizada en este trabajo comparándola con otros, y es en el apartado de las conclusiones, donde se exponen distintas observaciones que se han concretado en el estudio estadístico.

REVISIÓN HISTÓRICA

2. REVISIÓN HISTÓRICA: Importancia de los minerales a través de la historia.

2.1. Estudios sobre minerales desde la antigüedad

En la actualidad la nutrología es una disciplina en pleno auge, y se sabe que ya en la antigüedad tuvo una función muy relevante. Se conocen antecedentes desde la época de los egipcios. Se han encontrado indicios desde hace 3.500 años; se encontraron 22 indicaciones terapéuticas de alimentos como el caso del ajo, la miel, las algas y del té.

Haciendo un repaso a la historia se puede ver la importancia que daban a los minerales desde antaño. En la Grecia antigua ya se conocía el efecto beneficioso del cinc. Los griegos fueron los primeros en aplicar soluciones de calamina (carbonato de cinc) para curar lesiones cutáneas.

Hipócrates, 500 años antes de J.C., dejó el siguiente legado: “Que tu alimento sea tu mejor medicina”.

A principio del siglo XII, el médico Ibn-al Nagís nunca prescribía ningún remedio si podía solucionarlo antes con un régimen alimenticio.

En 1768, Lavoisier dijo: “La vida es una función química”. El metabolismo es una sucesión de reacciones químicas.

En 1840 Liebig observó que la carencia de un solo mineral puede impedir el desarrollo de una planta. Las plantas son nuestros nutrientes.

La investigación y la práctica muchas veces no se encuentran en perfecta relación, más bien hay un abismo entre las dos. Este abismo sólo fue atravesado por algunos pioneros durante la primera mitad del siglo XX. Como Hansen, que en 1933, utilizó los ácidos grasos poli-insaturados, sobre los que actualmente hay tantos estudios,

para tratar el eccema en los niños, o Swank, que los utiliza para tratar la esclerosis en placas a partir de 1949.

De hecho, los que son considerados padres de la suplementación de las vitaminas y minerales, y de la nutriterapia son Roger Williams y Linus Pauling, en 1930. Estos investigadores constataron su importancia.^{66,138}

El investigador R. Williams, que fue pionero en este campo, decidió seguir con los trabajos sobre vitaminas y minerales y comunicar la importancia de estos elementos en la salud y sus argumentos a la población. Con el objetivo de informar de la importancia de una adecuada nutrición para la prevención de malformaciones en los niños y en el tratamiento de enfermedades ya diagnosticadas. Este autor vio la necesidad de considerar en un todo el conjunto de nutrientes, lo que él llamó "el principio de orquesta"; hoy en día se conoce con el nombre de sinergia. La prevención de infecciones, igual que el conjunto de patologías, no están relacionadas con la suplementación de un solo micro nutriente sino a una sinergia de micro nutrientes múltiples, asociados necesariamente a consejos alimentarios.¹⁸⁴

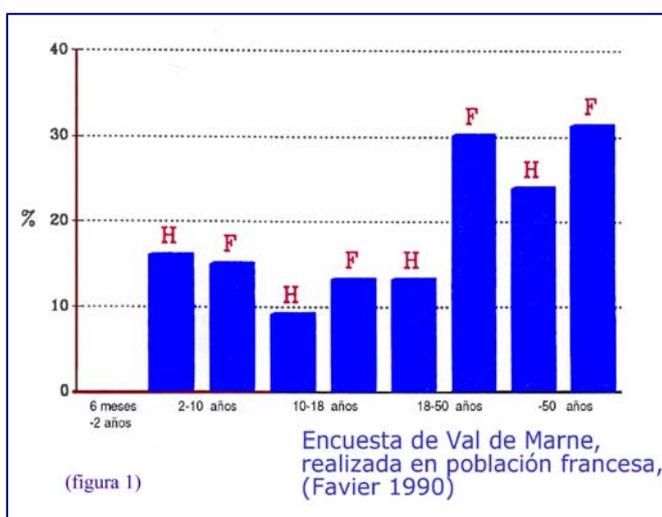
Por otro lado, a Linus Pauling, Premio Nobel de Química en 1954, se le considera el gran teórico de la nutrición ortomolecular. Su filosofía consiste en mejorar el estado de salud y a la vez tratar la enfermedad a través de las variaciones de concentración de sustancias indispensables; éstas se encuentran normalmente en el organismo. Linus Pauling, en su Instituto de Oregón, State University, trabajó científicamente sobre la temática de micro nutrientes y su influencia en la salud.¹⁰⁴

El médico americano Walter Pories demostró la importancia del Zn como acelerador de la cicatrización. Además, en los años 70, el equipo Netter estudió la repercusión del cinc en la infertilidad masculina.

Posteriormente se observó que la solución no consistía solamente en proporcionar estos elementos al paciente, sino que debían considerarse los intervalos y las dosis de las tomas. En consonancia con estos estudios, en 1983, Ruskin aportó las mismas observaciones sobre 1.000 pacientes.

En Canadá en 1933, los hermanos Shute comprueban que la administración de la vitamina E tiene un efecto antitrombótico. Más tarde, aparecieron publicaciones en las que se estudiaba la importancia de esta vitamina para la prevención y el tratamiento de diferentes patologías cardiovasculares. La vitamina E tiene el poder de inhibir la adhesión plaquetaria, y regularizar su actividad en los diabéticos; aumentando también la resistencia a la oxidación de los LDL.^{155,157,171}

Una encuesta publicada en Canadá en 1973 – 1975, revela que el 70% de la población presentaba tasas sanguíneas bajas en vitamina B₉. Paulatinamente se llegó a la conclusión que gran parte de la población no recibía los aportes diariamente recomendados de ciertos nutrientes.



En Francia se llevaron a cabo tres estudios principales: uno de ellos fue una encuesta llamada “ESVITAF” (1986), el segundo estudio, relativo a la misma temática se hizo en Borgoña y se publicó el mismo año y el tercero, se realizó en 1991, y se denominó “Encuesta de “Val de Marne” (Figura 1). Ésta última nos permite

comprobar que casi la totalidad de la población, recibe ciertas vitaminas y minerales (micronutrientes) en cantidades inferiores a las recomendadas.^{122,129,138}

En el año 2004 se publican los resultados del trabajo “Suvimax”. Fue un gran estudio epidemiológico longitudinal realizado en humanos con pruebas de intervención (doble ciego) y que comenzó en Francia en octubre del 1994. Este trabajo nos aporta evidencias de este problema. Su duración fue de 8-9 años.^{102,166}

Los objetivos son:

- 1- Precisar las relaciones existentes entre alimentación, salud y los grandes problemas de la Salud Pública en Francia.
- 2- Medir, a través de un examen individual controlado en sujetos presumiblemente sanos, el impacto de un suplemento en vitaminas y minerales antioxidantes en dosis recomendadas como saludables, es decir, de una a dos ingestas diarias de susodichos elementos (no en exceso). El objetivo del estudio era ver en qué medida la ingesta de estas sustancias podía reducir la incidencia de patologías cardiovasculares y cancerosas, y por tanto, la mortalidad.

Los nutrientes estudiados son las vitaminas E, C, beta-carotenos y los minerales cinc y selenio.

El primer trabajo práctico a nivel mundial que demuestra que un aporte adecuado de vitaminas y minerales puede reducir la incidencia de cánceres y la mortalidad, se realizó sobre 13.017 sujetos: 7.886 de edades comprendidas entre 35 y 60 años y 5.141 de 45 a 60 años. Aún en este momento se siguen publicando resultados de estudios complementarios de este gran trabajo realizado en Europa.

Estos aportes vitamínicos pueden interesar a la hora de estudiar las complicaciones circulatorias del diabético.

Hay una vía farmacológica que nace de la utilización de los oligoelementos en patologías determinadas. Esta terapia se utiliza y se aplica en caso de existir una enfermedad orgánica.¹⁰²

2.2. Últimos estudios realizados sobre cinc y cromo en diabetes

2.2.1. Trabajos realizados in vitro sobre el Zn y Cr en la Diabetes Mellitus

Ewan, G. W. y Pouchnick D. J. en 1993, en Minnesota, hicieron un estudio sobre los complejos de cromo y su actividad biológica. Observaron que sólo los complejos de tripicolinato de cromo aumentaron el grado de desarrollo de masa magra en el humano y redujeron la glucosilación de la hemoglobina en las ratas de edad avanzada. Ninguno de los otros complejos desarrolló ningún efecto in vivo.⁷⁶

Colev, V. y col en 1994, realizaron un estudio de los oligoelementos y de los problemas metabólicos, diabetes, las variaciones del peso corporal y de las diferentes constantes analíticas. Los resultados sugieren un efecto favorable del Zn y la mejoría de los problemas metabólicos.⁶¹

Cordova, A. en 1994, hizo un trabajo experimental en ratas, a las que se les provocaba una diabetes y en las que se valoraba y medía el Zn en los distintos tejidos después de realizar un esfuerzo físico. Los resultados indican que la diabetes va acompañada de una disminución de la concentración de Zn, antes y después del ejercicio.⁶³

Escobar, O. y col. en 1995, estudiaron la influencia de las metalotioneínas y la cisteína en la regulación y absorción del Zn. En los resultados se vio que había una competencia entre la metalotioneína y la cisteína, que también es utilizada por el Zn como transportador celular.⁷⁵

Zion, J. y Hagay, M. D. en 1995, observaron que los niveles elevados de la superóxido-dismutasa tenía un efecto protector en los problemas de diabetes asociados a embriopatías.²³²

Lalau, J.D. y col. en 1996, exponen en su trabajo la importancia de los elementos minerales, sus beneficios y la recomendación de modificar nuestra dieta; así como conservar los hábitos saludables de la población. Sin olvidar la inclusión en la dieta de Fe, Zn, Cu y Se.¹²¹

Chen, M.D. y col. en 1996, observaron que el Zn, prescrito a modo de suplementación, agravaba el problema de acumulación de grasa en los obesos.⁵⁶

Apostolova, M.D. y Choo, K.A. comprobaron, en 1997, que el Zn tiene un papel importantísimo en la patología de la diabetes insulino-dependiente. Su función protectora principal no puede negarse.¹⁶

Bellisle, F. en 1997, estudió las cualidades organolépticas de los suplementos nutritivos y su posología. Resumió que la población se ve obligada a tomar suplementos por las deficiencias causadas por las distintas patologías y debido también a un cambio de hábitos alimentarios poco recomendado.²⁸

Vucic, M. Gavella, M. y col. en 1997, estudiaron la actividad de la superóxido dismutasa en los linfocitos y células polimorfonucleares de los pacientes diabéticos. Los resultados indican que la diabetes provoca perturbaciones en todos estos niveles.²¹⁹

Kennedy, K. en 1998, estudió la influencia del Zn en la enzima Piruvato-Kinasa hepática en ratas. El efecto de la insulina se reduce con la deficiencia de Zn. Ésta regula la PK, por lo tanto, se reducía también su actividad.¹¹⁷

Aguilar, M. V. en 1998, estudió la influencia de la diabetes y la relación Zn/Cu en los tejidos. Los niveles de Zn se vieron muy afectados con la duración de la diabetes. La fracción Zn/Cu mostraba un descenso en función de la presencia de la diabetes y su duración.¹

Song, M.K. en 1998, estudiaron en DNID los efectos del Zn y la glucosa en pacientes mayores, suministrándoles extracto de próstata bovina. Se vio que mejoraban sus controles debido a la presencia de elementos como el Zn.¹⁹⁷

Tobía, M.H. en 1998, estudió que el tratamiento diario de Zn en las ratas BB Wistar-diabéticas, producía modificaciones de prevención y ayudaba a disminuir la predisposición a esta patología.²¹²

Mahon, M.C. en 1998, hizo un trabajo sobre los transportadores de Zn, absorción y homeostasis.¹³⁹

Tavares, E. en 1998, estudia la absorción intestinal del Zn en ratas recién nacidas de 21 días y los efectos del consumo materno de etanol. Esto afectará al desarrollo de las funciones intestinales postnatales y disminuirá la absorción del Zn en los pequeños durante el período de lactancia.²⁰⁸

Sang- Eul King, en 1998, estudió el efecto del déficit de Zn y su repercusión en la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles. En especial la vitamina E.¹⁸²

Wauben, I. y col. en 1999, estudiaron la deficiencia de Zn en recién nacidos y su interacción con los ácidos grasos esenciales, también deficientes. Todo ello permitió comprobar problemas de crecimiento, retrasos motores y deficiencias en el funcionamiento cerebral. Esto se produjo cuando las carencias de Zn y ácidos grasos esenciales se mantenían durante mucho tiempo.²²²

Kudo, H. y col. en 2000, han realizado un trabajo sobre la deficiencia de Zn y su efecto sobre la Glutación S- Transferasa y su expresión en el epitelio olfativo de las ratas. Han observado como esta deficiencia repercute en esta enzima disminuyéndolo y afectando los receptores celulares del epitelio.¹¹⁹

Cefalú, W.T. y col. en la Facultad de Medicina de Burlington, USA en 2002, estudió en humanos el picolinato de cromo y observó que reduce los niveles de insulina y mejora la eliminación de glucosa en poblaciones obesas y diabéticas tipo 2. Viendo que el cromo trataba la resistencia a la insulina en ratas JCR-LA. por lo que en su trabajo describe que el cromo potencia la sensibilidad a la insulina y la desaparición de la glucosa y mejoraba el estado lipídico en las ratas machos obesas hiperinsulinémicas JRA-La corpulentas.⁴⁷

Racek, J. en el laboratorio bioquímico de la ciudad de Plzen, Checoslovaquia en el 2003, estudia el cromo como elemento esencial. Observó como mejoraba la deficiencia del mismo con suplementación, igual que la tolerancia a la glucosa y algunos parámetros del metabolismo lipídico.¹⁶⁷

2.2.2. Trabajos in vivo sobre el Cr y Zn en la Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2

Andrews, RC. en 1992, nos habla de la diabetes y se pregunta si sólo es un problema genético o hay una deficiencia de Zn. Observó varios casos de diabetes gestacional, causados por una deficiencia de Zn. La deficiencia se producía en la dieta de la madre. También estudió que el riesgo de padecer esquizofrenia aumentaba cuando se tenían antecedentes de diabetes o intolerancia a la glucosa.¹⁴

El-Yagizi, A. Hannan, N. Raines, D.A. en 1993, estudian en el enfermo diabético, los desórdenes en Mg y Zn, realizados a través de la excreción urinaria. Vio claramente que había una correlación entre los diabéticos tipo 2 y el Mg y el Zn, aunque sólo era este último el que se eliminaba por vía urinaria en los diabéticos.⁷⁴

Badescu, M. Paduraru, I. and col, en 1993, estudiaron el Zn en el tejido hepático de ratas a las que se administró sulfato de cinc. Se valoraron los enzimas antioxidantes, y observaron que la catalasa y peroxidasa decrecían en la diabetes, en el tejido hepático. El tratamiento con Zn aumenta la síntesis de la glutatión, aunque esta última es menos sensitiva y se recupera más lentamente cuando se administra este oligoelemento.²⁴

Golik, A. Cohen, N. y col. en 1993, estudian la tasa de Zn en pacientes con diabetes tipo 2, se ve que estos tienen muy aumentada la excreción de Zn.⁹¹

Isbir, T. Tamer, L. Isbir, M. en 1994, observan en pacientes diabéticos tipo 1 o insulino-dependientes que la tasa de Zn y Mg es baja y la de Cu está aumentada. Este problema va asociado al desarrollo de la insulino-resistencia y se propone dar suplementación a estos pacientes que se consideran parte de la terapia.¹¹⁰

Garg, VK. Gupta, VK. Royal, en 1994, controlan la salud y el Zn en pacientes con diabetes mellitus. Se observa la tasa de este elemento en suero y su descenso: por lo que se aconseja introducirlo en la terapia del diabético.⁸⁸

Lee, N, A, Reasner, C. A. en diciembre de 1994, en el departamento de Medicina y endocrinología de la Universidad de Texas, investigan el efecto de suplementos de

cromo en el perfil lipídico de la población hispánica en pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependientes. No se observaron reacciones adversas al cromo, sólo se observó una disminución significativa de los triglicéridos séricos en los pacientes tratados con cromo. Estos trabajos se hicieron durante dos meses y no se llevaron a largo plazo, por lo que se aconseja repetirlos a largo plazo para ver si se mantienen esos cambios obtenidos a corto plazo en los lípidos plasmáticos.¹²⁴

Al-Refaie, Fn. y col. en 1994, determinan el cambio de la concentración de Zn en suero y su excreción urinaria en pacientes que reciben tratamiento con quelato de hierro por vía oral, y la correlación de estos resultados con la concentración de glucosa. Se obtiene un resultado con balance de Zn negativo y se aconseja suplementación.⁶

Schmidt, LE. y col, en 1994, evalúan los nutrientes en diabéticos no insulino-dependientes. Recomiendan suplementaciones que deben ser adecuadas a cada paciente, entre ella está el Zn.¹⁸⁵

Zalewski, P.D. en 1994, utiliza un contraste con fluorofósforo de Zn y con un video se analiza la fluorescencia en las células pancreáticas, y se estudia la concentración, la secreción y la síntesis de insulina. Se demuestra que el Zn es segregado por los gránulos de las células de los islotes del páncreas, encontrándose gran cantidad de este elemento en el citoplasma. Se detectó un descenso de Zn en los ratones que tenían un insulinoma. La exposición de estas células a grandes cantidades de glucosa hace descender la cantidad de Zn. Esto demuestra que hay una gran disfunción en los diabéticos.²²⁹

Faure, P. Benhamou, P.Y. en 1995, realizan experiencias sobre pacientes diabéticos tipo 1, a los que se administra gluconato de Zn. El problema se corrige con la suplementación, y a su vez este elemento disminuye la peroxidación lipídica y permite mejorar las complicaciones. Los efectos del Zn varían si los pacientes tienen o no retinopatía. En este trabajo se observa el poder de protección del Zn en los pacientes con retinopatía.⁸⁴

Holy, A. Holcombe, J. en 1995, trabajó a través del complejo metálico de poli L-Cisteína que tiene una gran apetencia por el Zn y forma un complejo que permite el estudio de este elemento.¹⁰⁵

Williams, N.R.. en 1995, determina el Zn en el plasma. Las células granulocitos y mononucleares de 26 pacientes con diabetes mellitus. Se añade cobre y se mide la actividad de la superóxido-dismutasa y se determina el cobre y el cinc. Se concluye que ambos están disminuidos en los diabéticos, por lo que se aprecia la gran importancia de estos elementos traza.²²⁵

Chen, M.D. en 1995, investigó la relación entre el Zn, Ca, Mg y Cu en 65 pacientes no insulino-dependientes. Observó que tenían los niveles de estos elementos perturbados y estas alteraciones iban asociadas a las complicaciones del diabético.⁵⁷

Handlung, B. en 1996, demostró que el bajo contenido de Zn en el agua, a largo plazo repercute en el desarrollo de diabetes en la infancia.⁹⁸

Martin, A. en 1996, realizó un trabajo sobre la toxicidad del Zn y concluyó que era el menos tóxico, aunque su carencia produzca problemas graves. Sin olvidar, su interacción con el cobre, que puede provocar anemias.¹³⁵

Rauscher, Am. en 1997, observó que las bajas concentraciones de Zn en el plasma y el aumento de excreción de éste en pacientes con diabetes no insulino dependientes están correlacionados.¹⁶⁸

Tuvemo, T. en 1997, hizo un estudio en niños sobre las concentraciones de Mg y proteínas en los primeros 5 años de diabetes, y se observó que tenían una deficiencia crónica de Mg y una síntesis insuficiente de algunas proteínas.²¹³

Blostein-Fujii, A. en 1997, vio que a corto plazo la suplementación de Zn no solucionaba el problema en los diabéticos y que al aumentar el Zn aumentaba la actividad de la 5' nucleotidasa; pero para obtener beneficios con este tratamiento, debía hacerse el estudio y el aporte de la suplementación durante un período más pronunciado.³¹

Sandstead, H.H. en 1997, estudió la deficiencia del Zn en los diabéticos 1 y 2 y observó que la causa de esta pérdida era debida a la gran excreción que había del Zn en orina.¹⁸²

Anderson, R. A. Cheng Na N, Bryden Na y col en 1997 en Maryland, USA, hicieron un estudio sobre el cromo y las variables de glucosa e insulina en individuos con diabetes tipo 2. Los datos que obtuvieron demostraron que el Cromo tuvo efectos beneficiosos en las siguientes variables: HbA1c, glucosa, insulina, y colesterol en sujetos con diabetes 2.¹¹

Anderson, R. A. en 1998, hizo un trabajo sobre el cromo, la intolerancia a la glucosa y diabetes. Observó que el cromo guarda una estrecha relación con el grado de intolerancia a la glucosa. La dosis de cromo que se aportó en este estudio fue de 200 microgramos o más diarios (más o menos 8 microgramos por kg de peso). Determinó que el mecanismo de acción del cromo implica una mayor unión a la insulina, aumento del número de receptores insulínicos y de su fosforilación. En resumen se vio que tenía efectos beneficiosos sin tener efectos secundarios en personas con diferentes grados de intolerancia a la glucosa, desde el moderado a la DM tipo 2 manifiesta.¹²

Cunningham, JJ. en 1998, estudió las ventajas sobre los los dos tipos de diabéticos y las vitaminas como la A, C, E, B y minerales como el Zn y Cr. Obtuvo las pautas necesarias para los diabéticos insulino dependientes: las cantidades van desde 200 mg a 600 mg de vit C y 100 UI de vitamina E.⁶⁵

Fairweather, S.J. en 1998, obtuvo como resultados claros de su estudio que el diabético tipo 2 necesita en su dieta un contenido de Zn en exceso, tanto para hombres como para mujeres.⁷⁸

Chaussmer, A.B. en 1998, confirma que el Zn, la diabetes y la insulina tienen una relación compleja. El Zn tiene un papel muy importante en el almacenamiento y secreción de la insulina. Las complicaciones en la diabetes vienen causadas por los radicales libres. Por lo que el Zn sería el mejor elemento para retardar las complicaciones y prevenirlas.⁵⁵

Terres-Martos, en 1998, determina los niveles de Zn/Cu en el suero de 30 pacientes (18 con diabetes y otros doce que tenían hepatopatías). No se observaron diferencias significativas entre los valores de unos enfermos y otros, ni tampoco el sexo fue una variable a tener en cuenta.²¹⁰

Ruiz, C. en 1998, estudió el selenio, el cinc y el cobre en pacientes diabéticos tipo 1. Los resultados de la relación entre estos oligoelementos y la HbA1c no fueron significativos.¹⁷⁷

Marchesini, G. en 1998, observó que la deficiencia de Zn es común en la cirrosis y afecta al metabolismo del nitrógeno. Esta carencia aumenta el avance de los procesos de cirrosis, diabetes, y disminuye la tolerancia a la glucosa.¹³⁴

Taneja, S K. en 1998, estudió los niveles de cobre y cinc, en cabello y orina, en mujeres jóvenes hijas de padres diabéticos no insulino-dependientes. Y observó que tenían una hipercincuria y que habían aumentado los niveles de Cu, ya que el Cu y el Zn son antagónicos.²⁰⁷

Hunt, JR. en 1998, comprendió que hay riesgo de deficiencia de Zn en las mujeres que se alimentan con una dieta ovolactovegetariana, ya que disminuyen mucho el consumo de lípidos y aumentan solo verduras y legumbres.¹⁰⁷

Zargar, AH. en 1998, estudió los niveles de cobre, cinc y magnesio en pacientes diabéticos no insulino-dependientes. El trabajo se realizó sobre 83 pacientes con DNID, 40 hombres y 43 mujeres (de 3 a 6 años de diabetes), se dividieron en dos grupos los obesos y los no obesos. Observó una gran elevación de la tasa de cobre en los pacientes diabéticos y no observó alteraciones significativas de la tasa de estos elementos.²³⁰

Singh, RB. en 1998, estudió la relación entre el Zn, la diabetes y la prevalencia de problemas en las arterias coronarias. El bajo consumo de Zn aumenta la posibilidad de diabetes, hipertensión, triglicéridos, insulino-resistencia y problemas de las arterias coronarias.¹⁹⁴

Worvag, en 1999, realizó un estudio en una residencia, con 345 hombres de aproximadamente 70 años e investigó los niveles de el Zn y el Mg. En los resultados que obtuvo encontró que el 33% sufría hipomagnesemia con rampas y el 19% hipocincemia con problemas de cicatrización en heridas. Estos dos problemas se encontraban muy a menudo acompañados de diabetes mellitus.²²⁶

Minami, T. en 1999, estudió el efecto del Zn sobre las metalotioneínas en las células pancreáticas, viendo que un aumento de aporte de Zn iba seguido de la síntesis de metalotioneínas en el páncreas.¹⁴⁴

Pedrosa, LF. en 1999, realizó un estudio en pacientes diabéticos tipo 1. Observó que en éstos se producía una glicación con el Zn y así se impedía la oxidación; y justificó la importancia de este ión en el estrés oxidativo. Y comentó el rol que tenía este elemento en la reducción de los problemas microvasculares y neurológicos.¹⁶²

Brandao-Neto, J. en 1999, observó los efectos del Zn en el metabolismo de la glucosa en pacientes insulino-dependientes. El aporte de Zn disminuía el cortisol y no vio que alterara el metabolismo de la glucosa. Aunque comentó que debía experimentarse más en el campo humano.³⁶

Sprietsma, J. en 1999, concluyó que la deficiencia de Zn podía ser la promotora de muchas enfermedades como el cáncer; junto con el déficit de vitaminas A, B, C, y selenio. Además comprobó que inhibía el crecimiento de tumores y la angiogenesis.¹⁹⁹

Tallman, DI. en 1999, estudió que el Zn produce un impacto directo sobre el sistema hormonal y el balance de los neuropéptidos. Por lo que, si la tasa de Zn se desequilibra, el paciente diabético sufre disfunciones.²⁰⁶

Lukasky, H. C. en 1999, estudió el cromo como suplemento en el Centro de Investigación de Nutrición Humana, del Norte de Dakota, USA. Lo describe como un novedoso elemento que tiene un papel biológico en la regulación de la función de la insulina; persiste en la necesidad de desarrollar métodos para la determinación rutinaria de la nutrición crómica en el ser humano.¹³⁰

Roussell, Am. y col. el 20 mayo del 2002, en la Universidad Joseph Fourier en la Tronche , Francia, estudiaron mujeres menopáusicas. Vieron que el cromo podía constituir un factor importante en los efectos de la terapia de sustitución hormonal. Por consiguiente, este estudio tuvo por objetivo determinar los efectos de la terapia hormonal (THS) en el Cr sérico y urinario, lípidos plasmáticos, glucosa, fructosamina y variables hormonales relacionadas, estradiol, insulina, leptina, cortisona, DHEA-sulfato. El estado de cromo mejoró en las mujeres que recibieron tratamiento sustitutorio hormonal.¹⁷⁶

Vincent, J. Ben (marzo del 2002) en la Universidad de Alabama, USA, estudió el mecanismo molecular de la acción del cromo y su relación con la diabetes. El análisis del cromo fue a nivel molecular. La sustancia oligopéptida de bajo peso molecular que se combina con el cromo puede funcionar como un novedoso mecanismo de auto amplificación de la señal insulínica.²¹⁸

Yeh Gloria, Md. y col. en 2003, se propusieron el objetivo de estudiar las terapias fitoterápicas con vitaminas y minerales y el control de la glucosa en pacientes con diabetes. No hay evidencias definitivas para valorar los efectos con la precisión necesaria, pero se observan en estas terapias complementarias muchos beneficios para los diabéticos.²²⁷

Narendhirakannan RT. y col. en 2005, determinan los componentes minerales de algunas plantas medicinales que se usan en el tratamiento de la diabetes. En ellas se encuentran los componentes siguientes: vanadio, cinc, cromo, cobre, potasio, sodio y níquel. Estudian su rol de mantenimiento de la normogluceemia, activando las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas y observan que los niveles de concentración en esas plantas eran diferentes: de Zn y otros había más cantidad que de Cr, hierro y vanadio.^{A248}

2.2.3. Trabajos de Tesis sobre el Zn y Cr en la Diabetes Mellitus tipo 1 y tipo 2

Se han tomado en consideración cuatro tesis realizadas por profesionales de diferentes ámbitos:

⇒ 1) considera que: el estrés oxidativo y el desarrollo de las complicaciones vasculares que se produce en la diabetes mellitus estarían relacionadas con este estrés. Se ha visto que esto va asociado a la viscosidad del suero.

Este incremento es debido a que la hiperglucemia crónica favorece la disminución de los niveles de albúmina y el incremento de proteínas de fase aguda (haptoglobina, alfa 1 glicoproteína ácida, proteína C reactiva y alfa antitripsina).

En la DM 2 se ha descrito una disminución de la actividad de la SOD (superóxido dismutasa) en los hematíes de estos pacientes.²³⁵

⇒ 2) estudia: la DM en la población infanto-juvenil y para ello se analizan 122 sujetos, conformando tres poblaciones: 63 niños afectados de diabetes mellitus tipo 1, para estudio de corte transversal, 16 pacientes con una diabetes tipo 1, recién diagnosticada para estudio prospectivo, y 43 controles sanos. Se realizó a todos ellos un estudio de valoración antropométrico, bioquímico y desarrollo puberal, dosis de insulina, calcio, cinc, cromo, magnesio, selenio en suero, orina de 24 horas, pelo, uñas. Se observó que el grado de control de la enfermedad mostraba una importante influencia sobre el manejo corporal de los elementos estudiados, también se obtuvo una disminución del cinc piloso en los diabéticos prepúberes que se resuelve en la pubertad, el cromo piloso también estuvo disminuido en el debut de la enfermedad con progresiva recuperación de las tasas de los primeros meses de evolución de la enfermedad.²³⁶

⇒ 3) estudia: el efecto del cromo en sangre en individuos con diabetes tipo 2. No siempre en todos los casos el cromo mejora el control de glucosa en sangre. Es un estudio de doble ciego con pacientes afectados con diabetes tipo 2 realizado durante dos periodos de 2 meses de duración en el cual la población estaba compuesta por 12 individuos 9 hombres y 3 mujeres. La mitad de los pacientes fueron suplementados con 400 microgramos de cromo GTF al día, mientras que la otra mitad recibía placebo. A su vez se fue valorando la hemoglobina glucosilada. Aunque en este trabajo no se encontraron diferencias significativas en la hemoglobina glucosilada después de recibir el tratamiento suplementado de cromo comparándolo con el placebo, se llegó a la conclusión que este estudio no aportaba el soporte necesario para ver la incidencia y efecto del cromo en el control de la glucosa.⁶²

⇒ 4) estudia: la cinquemia sobre una población individuos adultos en Granada: 1205 estaban sanos, 1493 fue el grupo experimental y 288 de estos fueron pacientes con distintas patologías (epoc, neoplasias, cirrosis hepáticas, diabetes, pancreatitis, ulcus pépticos). Se utilizó una analítica sanguínea y se recogió orina de 24 horas. Antes se les había administrado una dosis de 8 mg de cinc.

Después, se analizó por espectrometría de absorción atómica. Se observó descenso de cinquemia en patologías como la cirrosis, pero no se vieron cambios valorables en individuos sanos.

Por el contrario, en esta tesis, la cinquemia no se ve afectada ni por el sexo ni por la edad en individuos sanos. Los varones sanos presentaban mayor excreción urinaria que las mujeres. En lo que sí había diferencias significativas, era en las concentraciones séricas de cinc en los distintos municipios de Granada. En la cirrosis hepática existía un marcado déficit orgánico de cinc acompañado de una elevada excreción urinaria. En neoplasias, epoc y diabetes existe un trastorno metabólico del cinc observable mediante las pruebas experimentales. La terapéutica con cinc fue beneficiosa en muchos pacientes y con buena tolerancia en todos ellos.

234

MINERALES Y OLIGOELEMENTOS EN EL CUERPO HUMANO

3. LOS MINERALES Y OLIGOELEMENTOS EN EL CUERPO HUMANO

Los nutrientes y las proteínas son los encargados de activar las coenzimas vitamínicas y minerales para que se efectúen las reacciones metabólicas necesarias para mantener la salud.

Los minerales se dividen en dos grupos según los aportes que el cuerpo necesita: los macro elementos o elementos mayoritarios y micro elementos o elementos traza.

Deberíamos ser conscientes de la presencia de estos cationes, macro elementos y micro elementos, ya que el trabajo que realizan como catalizadores no es banal y sin consecuencias; su deficiencia nos puede llevar desde un mal funcionamiento del organismo hasta un paro de las funciones vitales. Incluso, a la desaparición de nuestra vida biológica.^{66,72,111,122}

Los macro elementos más importantes son: carbono, oxígeno, nitrógeno e hidrógeno. Luego le siguen el calcio, fósforo, azufre, potasio, sodio, cloruro y magnesio.

La definición de micro elemento u oligoelemento según la Real Academia es:

“todo elemento químico que es indispensable en pequeñas cantidades, para completar el crecimiento y ciclo reproductivo en plantas y animales”.¹²²

La palabra oligoelemento está formada por “oligo”, que proviene del griego y significa poco, y la palabra "elemento" que significa principio químico o físico que entra en la composición de los cuerpos.

Dentro de los oligoelementos o elementos traza encontramos un grupo que son elementos esenciales. Las características que los define como esenciales son:

- estar siempre en los tejidos sanos
- tener una concentración constante en la misma especie (dentro de un intervalo)

- su deficiencia debe originar anomalías reproducibles experimentalmente. Pueden ser físicas, estructurales o asociadas a cambios de tipo bioquímico
- la alteración bioquímica del déficit, puede ser prevenida y/o curada suplementando con el elemento adecuado.

En la práctica un tercio de los elementos del sistema periódico son esenciales, es decir, oligoelementos (OEE) o micro elementos que se pueden dividir en tres grupos:

- ✓ -OEE de fuerte riesgo carencial: Fe, Cu, **Zn**, Se, I, **Cr**, Mo, F.
- ✓ -OEE de débil riesgo carencial: Mn, Si, V, Ni, Sr.
- ✓ -OEE de riesgo carencial casi nulo: Co, B, Br, As, Pb, Cd, Li.

Por el contrario, existen otros elementos no esenciales como: Al, Bi, Au, Pt, Ag y lantánidos.

Aportamos todos estos elementos en nuestra alimentación diaria cuando es variada y equilibrada. En ese caso no realizaremos ningún tipo de deficiencias siempre y cuando no haya presencia de patologías.

Por ello, cuando hay una patología, es fundamental que la alimentación sea la más adecuada, equilibrada y completa. Si es así, permitirá un mejor funcionamiento de todo el organismo.^{38,66,72,132}

Si estos elementos no se aportan en la alimentación diaria, en cantidad suficiente, se desvelan carencias que son frecuentes en muchos países. Entre estos oligoelementos hay algunos que se consideran de extraordinaria importancia como el Cr (cromo), el Zn (zinc) y el Se (selenio). Se estima que hay carencias de cinc y selenio y éstas afectan a un porcentaje de la población similar a la que padece carencia de hierro. Normalmente los niños, los ancianos y las mujeres embarazadas son los que están particularmente más expuestos a este problema.^{7,9,139}

Sólo se consideran elementos esenciales aquellos que se encuentran en el entorno natural y en la alimentación humana. Estos elementos están presentes en los tejidos del cuerpo y forman parte estructural de los organismos biológicos en concentraciones

relativamente constantes; así mismo poseen por lo menos una función bioquímica demostrada. También se encuentran en el recién nacido y en la leche materna.⁶⁶

Para poder atribuir a un elemento el término de oligoelemento es necesario tener en cuenta que su contenido en los líquidos biológicos debe ser inferior a 1mg/litro. Por este motivo, el magnesio no puede ser considerado oligoelemento; ya que está entre 25 y 250 mg/litro. Entonces consideraremos que es un macro elemento al igual que el sodio, el potasio, el calcio, el fósforo, el silicio y el boro.

Los oligoelementos son catalizadores biológicos indispensables en la maquinaria proteica, enzimática y genética.

Tienen un papel catalizador, son activadores de enzimas. Se comportan como cofactores de las reacciones enzimáticas. Intervienen, así mismo, en las reacciones de hidrólisis de uniones peptídicas y ésteres fosfóricos, pero también en los procesos de descarboxilación o de oxidoreducción. Tienen igualmente un importante papel en la síntesis y estabilización de las proteínas. Los oligoelementos se integran en la estructura molecular de la enzima. El papel fundamental de los oligoelementos en algunas funciones biológicas explica el carácter esencial de estos. Su acción es extremadamente variable según el elemento en cuestión, pero presentan entre ellos propiedades comunes.^{17,66,38}

Los oligoelementos son cofactores enzimáticos con una acción muy importante comparable a la de las vitaminas. Los metales forman un complejo con el enzima y poseen propiedades de complejos orgánicos.

Además de ser cofactores enzimáticos tienen un gran impacto sobre el metabolismo hormonal.

Todos los artículos científicos que aportan informaciones sobre los oligoelementos, sus características y sus cualidades permiten ver la incidencia que su deficiencia tiene en varias patologías; entre ellas se encuentra la diabetes mellitus.

Los oligoelementos que más influyen o se relacionan con la molécula de insulina son cinc, magnesio, cromo y selenio.¹⁵⁴

En primer lugar, se hace una exposición de los oligoelementos cinc y cromo. Se estudia su funcionamiento en el metabolismo, su necesidad, sus funciones, su relación con el páncreas y la insulina y los alimentos en los que se encuentran, las interacciones que tienen y las necesidades de la población según su etapa de vida.

Seguidamente, se valora la toxicidad porque hay una gran complejidad de factores incidentes. De entre ellos, las subcarencias. Éstas son difíciles de apreciar debido a que la cinquemia no es un buen indicador para su valoración, porque varía a lo largo del día y disminuye en un 20% después de las comidas. La aportación suplementaria no modifica los valores.

De todas maneras se ha comprobado que, en muchos casos, los consumos de Zn, Cr y Cu, en individuos de países desarrollados son inferiores a las cantidades oficialmente recomendadas (RDA) o a las que se considera óptimas.^{128 129,132}

3.1. Composición mineral del cuerpo humano

Los minerales representan alrededor del 4-5 % del peso corporal. Más o menos el 50% de este peso es calcio y el otro 25% es fósforo en forma de fosfatos. Casi todo el calcio se encuentra en huesos y dientes. Los otros macro minerales y los micro minerales representan el 25% restante. Los oligoelementos como el arsénico, el aluminio, el estaño, el níquel, el vanadio, el silicio, los lantánidos y otros aportan una cantidad insignificante al peso corporal.

Los elementos minerales desempeñan funciones esenciales; ya sea como iones disueltos en líquidos corporales o como constituyentes de moléculas esenciales. Los iones en los líquidos corporales regulan las actividades de muchas enzimas, mantienen el equilibrio ácido-básico y la presión osmótica, facilitando el transporte de membrana de nutrientes esenciales y de otras moléculas. También mantienen la excitabilidad nerviosa y muscular.

ELEMENTOS	(hombre de 65 kg) kg.	%
<u>Elementos de constitución</u>		
OXÍGENO	41,14	63,3
CARBONO	13,00	20,0
HIDRÓGENO	6,70	10,3
NITRÓGENO	1,95	3,0
<u>Elementos mayores</u>		
CALCIO	1,07	1,65
FÓSFORO	0,62	0,95
SODIO	0,14	0,22
POTASIO	0,14	0,22
CLORO	0,10	0,16
AZUFRE	0,09	0,15
MAGNESIO	0,03	0,04
Oligoelementos	0,0065	0,01
<u>OLIGOELEMENTOS</u>		
	(hombre de 65 kg) gr.	%
HIERRO	3,35	0,0051
CINC	3,20	0,0049
SILICIO	0,30	0,00046
COBRE	0,10	0,00015
MANGANESO	0,0025	0,00004
NIQUEL	< 0,001	< 0,0000015
COBALTO	< 0,001	< 0,0000015
YODO	< 0,001	< 0,0000015
SELENIO	< 0,001	< 0,0000015
FLUOR	< 0,001	< 0,0000015
CROMO	< 0,001	< 0,0000015
MOLIBDENO	< 0,001	< 0,0000015
ESTAÑO, VANADIO, ALUMINIO	< 0,001	< 0,0000015

Pero aunque todos tienen su importancia, este trabajo se realiza valorando sólo dos, que son el cromo y el cinc. Aunque sepamos que estudiar únicamente el cromo y el cinc no es posible sin nombrar otros con los que se interrelacionan.^{128,132,138, 147}

3.2. Funciones nutricionales de los principales elementos

Todos los elementos del sistema periódico tienen alguna función fisiológica conocida y otras que posiblemente se conocerán cuando avancen las investigaciones.

Ciertas alteraciones en diferentes funciones del cuerpo humano van asociadas a deficiencias nutricionales.

La relación entre los elementos más importantes y sus funciones nutricionales son:

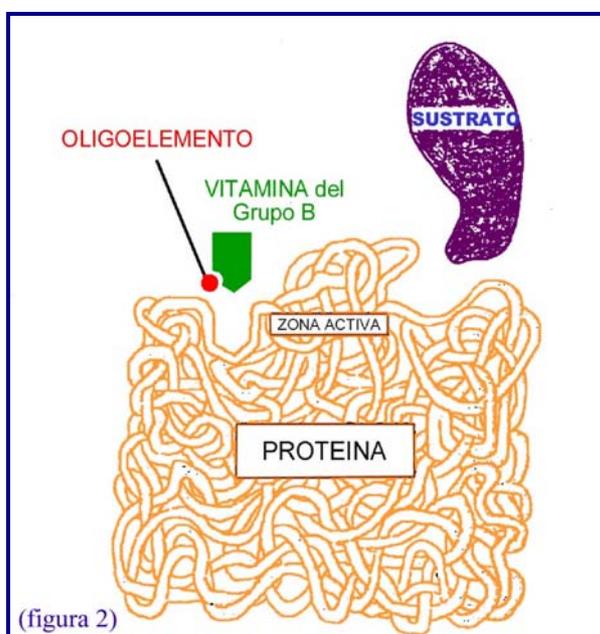
Minerales o macro elementos y oligoelementos

- *Magnesio*: participa en complejos enzimáticos de 300 metaloenzimas. Es un importante factor de crecimiento celular y síntesis del ADN. Interviene en la activación de los aminoácidos, en la fijación de los ribosomas sobre el ARN; es de gran importancia y está demostrada su acción en los tejidos, las faneras y la contractibilidad de las fibras musculares. La cantidad plasmática y urinaria disminuye con la edad.
- *Calcio*: es el 99% de la constitución de la trama ósea y dentaria.
- *Hierro*: agente esencial de la oxigenación de los tejidos. Forma la estructura de los hematíes.
- *Silicio*: es un agente estructurante y procura su estabilidad en la fibra del colágeno. Es un agente de remineralización.
- *Cinc*: indispensable en el funcionamiento de 200 metaloenzimas. Algunos atletas, especialmente los fondistas de élite masculinos y femeninos, tienen ligeras deficiencias de hierro. También hay ciertos vegetales con cantidades de fibra considerables que hacen reducir la biodisponibilidad de ciertos nutrientes como el hierro, cinc y sales minerales. Se ha observado que los adolescentes vegetarianos pueden tener un nivel bajo de cinc respecto a los adolescentes omnívoros; este dato es inquietante porque el cinc es necesario para crecer. En Oriente se ha detectado una deficiencia declarada de cinc. Sobre este elemento se amplía en el apartado nº 4 de este trabajo.
- *Manganeso*: cofactor enzimático de ciertas hidrolasas, transferasas y de ácido nucleicos. Es necesario para la reproducción y el crecimiento óseo. Tiene propiedades hipoglucemiantes. Este metal también interviene en el proceso de la coagulación. Es un factor en la síntesis de colágeno y constituye un sistema de defensa fisiológica de las células contra la acción oxidativa. De este modo, se reduce el envejecimiento celular.

- *Selenio*: acciona en los sistemas enzimáticos. Propiedades antioxidantes que permiten la protección de la célula. Es un metaloide activo de la glutathion peroxidasa que evita la acumulación intracelular de peróxidos. Éstos son los responsables de la biodegradación de la membrana. Este elemento da una estabilidad a la queratina e integridad a los microsomas hepáticos, repercutiendo en la función inmunitaria y enlenteciendo el proceso de envejecimiento. Tiene un rol activo sobre la polimerasa (ADN). Es un posible protector de la lectura genética ARN(m). La dosis terapéutica de este elemento está muy próxima de la dosis tóxica.
- *Cobre*: cofactor enzimático que actúa sobre las uniones de las cadenas de queratina y de colágeno. Facilita la fijación del hierro. Se almacena en el hígado, músculos, eritrocitos y sistema nervioso central. Estimula la eritropoyesis, tienen un papel hipercolesterolemiantes y participa en el metabolismo del tejido conjuntivo. Tiene propiedades antiinfecciosas, activa la formación de anticuerpos y aumenta la resistencia a las infecciones.
- *Cobalto*: forma parte integrante de la vitamina B₁₂. Es antianémico, regulador del sistema nervioso simpático y activador de la combustión de azúcares.
- *Cromo*: es necesario para activar la insulina. Se explica en el apartado N° 5.
- *Niquel*: tiene una función reguladora en la prolactina. Intensifica y prolonga la acción de la insulina. Inhibe los efectos hipertensivos e hiperglucemiantes. También los efectos adrenérgicos, potenciando la acción de la hormona antidiurética. Mantiene la estructura de los ácidos nucleicos como también la integridad de las membranas celulares en la formación de melanina y pigmentos.
- *Vanadio*: participa en la mineralización de huesos y dientes. Tiene un papel importante en el metabolismo lipídicohepático. Frena la arteriosclerosis. Es considerado como un insulin like. Puede desarrollar toxicidades igual que el tungsteno.
- *Plata y oro*: tienen propiedades antiinfecciosas en sinergia.
- *Aluminio*: actividades coenzimáticas (succino-oxidasa, citocromo-oxidasa).
- *Litio*: actúa a nivel de la dopamina B-hidroxilasa. Aumenta la tasa de renovación de adrenalina y noradrenalina.

- *Molibdeno*: interfiere en la constitución de 3 metaloenzimas. La xantina oxidasa y la aldehida oxidasa catalizan la hidroxilación de las purinas, pirimidinas, piridinas, pteridinas, quinoleínas y aldehídos. Procesos digestivos, crecimiento de tejido óseo y de la dentición.
- *Germanio*: considerado como el nutritivo más importante del sistema inmunitario. Papel esencial en los problemas relacionados con el envejecimiento.
- *Fósforo*: esencial en la constitución del esqueleto y de otros tejidos; también es necesario en los procesos de la síntesis proteica.
- *Bromo , Estroncio, Rubidio y Lantánidos*.

Los minerales se encuentran en el organismo y en los alimentos, principalmente, en estado iónico. También se presentan como compuestos orgánicos siguientes: fosfoproteínas, fosfolípidos, metaloenzimas y otras metaloproteínas como la hemoglobina. Las metaloenzimas son enzimas que contienen iones metálicos que se mantienen unidos con enlaces covalentes coordinados con cadenas laterales de aminoácidos; a veces se unen con un grupo prostético o hemo.



La biodisponibilidad es el estado químico y bioquímico de los minerales dentro de la luz del intestino delgado. Excepto el hierro, todos los demás se absorben en estado iónico. Los que no son biodisponibles no serán absorbidos y se eliminarán por las heces. Una vez absorbidos se trasladarán por el citosol de las células antes de ser transportados desde la membrana hacia la sangre.

En el cuerpo humano poseemos alrededor de 15.000 enzimas diferentes, que están presentes en cada célula y son particularmente sensibles a todo disfuncionamiento. El estudio de una reacción enzimática pone en evidencia el carácter indispensable de los diferentes nutrientes, tanto

a nivel de catálisis y funcionando como cofactores (oligoelementos) como a nivel del sustrato (ácidos grasos, amino-ácidos). (Figura nº 2)

Cada enzima cataliza una reacción bioquímica celular y es indispensable en algunas transformaciones: desde la digestión de alimentos con los enzimas salivares, digestivos y pancreáticos hasta todas las síntesis vitales, la neutralización y eliminación de desechos metabólicos a través de distintos enzimas. Estos biocatalizadores de reacciones enzimáticas son metales que pertenecen al primer período de transición de la tabla de Mendeleef.^{128,129,132}

Estos iones metálicos pueden participar en cada uno de los cuatro mecanismos o catálisis que permiten a los enzimas acelerar la velocidad de las reacciones químicas.

- ✓ Catálisis general ácido-base
- ✓ Catálisis covalente
- ✓ Aproximación de reactivos
- ✓ Inducción de una tensión en el enzima o sustrato.

Los iones metálicos actúan como los protones, y son ácidos de Lewis (electrófilos). Pueden aceptar compartir una parte de electrones formando una unión sigma. También pueden considerarse como superácidos, pues en una solución neutra tienen carga positiva y forman uniones π .¹²⁹

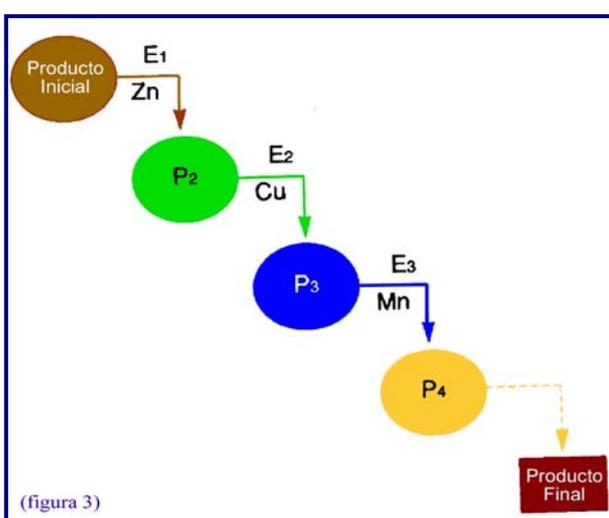
Los metales pueden servir como enganche tridimensional para la orientación y unión de grupos básicos en el enzima o sustrato. Dando electrones, los minerales pueden actuar como nucleófilos o activar a estos. La esfera de coordinación de un metal puede reunir bien el enzima y el sustrato o bien formar una distorsión productora de quelación en el enzima o sustrato. Un ión metálico puede enmascarar un nucleófilo y prevenir una reacción secundaria.

Lista de enzimas y ejemplos de este funcionamiento:

Histidina desaminasa	<i>Enmascara un nucleófilo</i>
Kinasas, liasas, Piruvato decarboxilasa	<i>Activación de un electrón</i>
Enzimas cobamida	<i>Actúa como nucleófilo</i>

Piruvato carboxilasa, Carboxipeptidasa Alcohol deshidrogenada	<i>Pierden un electrón</i>
Piruvato kinasa, piruvato carboxilasa Adenilato kinasa	<i>El ión metálico se une y orienta ligandos</i>
Fosfotransferasas D- Xilosa Isomerasa	<i>Efectos de tensión</i>

Por ejemplo, el Mg (Magnesio) y el Zn (cinc) participan en la cinética de 400 metaloenzimas. Parece muy trivial que solo 2 elementos catalíticos representen los



potenciales que ningún científico no puede y no debe ignorar.^{122,129,132,136}

Las reacciones enzimáticas no se encuentran aisladas sino que normalmente se realizan en cadena o en cascada más o menos largas. A cada enzima corresponde uno o varios elementos. (Figura 3)

Es en el hígado donde se metabolizan las moléculas exógenas del organismo, llamadas xenobióticas. Éstas pueden ser tóxicas o no. Estas sustancias se reconocen por el organismo como sustancias bioquímicamente extrañas.

Unos enzimas encargados de la detoxificación hepática son: la enzima superóxido dismutasa (SOD) y los citocromos. Estos citocromos son un grupo de hemoproteínas rojas o pardas, que tienen unos espectros de luz visibles característicos. Estas proteínas tienen participación de transporte electrónico en la respiración. Las reacciones de hidroxilación más numerosas corresponden a una familia de hemoproteínas llamadas citocromo P₄₅₀. Éstas se parecen a la citocromo oxidasa mitocondrial y son capaces de captar el oxígeno sin embargo se diferencian por un lado en la forma reducida que adoptan cuando forman complejos con el monóxido de carbono y por otro lado, en que son capaces de absorber la luz a 450 nm. Estos citocromos se encuentran en el retículo endoplásmico de las células eucariotas, y no en las mitocondrias. Se ha estudiado que hay diferencias constitucionales que nos condicionan a nivel enzimático y hepático y esto hace que sea muy importante la

medicina preventiva. Por esta razón, la acción catalítica de estos oligoelementos es primordial. Esta variación puede llegar ser aproximadamente de un 60%. El citocromo P₄₅₀, es un grupo de enzimas que se encargan de la detoxificación de xenobióticos tóxicos. Estos dependen de varios cofactores que son las vitaminas del grupo B, C y oligoelementos como el **Zn**, el **Cr**, el Mo, el Co, el Cu y el Mg.^{137,195, 231}

Para obtener un rendimiento óptimo, las cascadas enzimáticas necesitan un aporte equilibrado de oligo-elementos. Un déficit de estos elementos hace que estas reacciones disminuyan en eficacia.^{66,72,128,129}

3.3. Mediciones del cinc y cromo en el hombre

Los métodos de análisis clínicos utilizados para medir Zn y Cr en muestras biológicas son dos:

a) Análisis

Miden directamente los cationes en líquidos y tejidos del organismo. Se aplican analizando el catión que nos interesa en plasma, suero, cabello, orina, eritrocitos o saliva.

b) Metalogramas o ionogramas

Desde 1982, miles de MAU se han realizado en el mundo por distintos grupos de profesionales de la salud. Esta mezcla estadística nos permite una visión de las aplicaciones actuales y también nos da la posibilidad de obtener útiles biocuanticos para desarrollar.^{18,19,20,21,22}

Estos ionogramas se basan en la física cuántica; esta da nacimiento a manifestaciones radioactivas o luminosas y a manifestaciones materiales (corpúsculos) que se desplazan en una referencial conocida, hasta la celeridad de la luz (300.000km/s).

Generalmente la velocidad de la luz esta unida a otras cantidades constantes como la cantidad del movimiento asociada a la constante de Planck y el número de ondas que van unidas a la longitud de onda generalmente expresada en Å ($1 \text{ Å} = 10^{-8} \text{ cm}$). La longitud de onda es igual a la velocidad dividida por la frecuencia asociada al acontecimiento cuántico expresado en Hertz (Hz).

Siempre existe una dualidad onda-partícula “Theorie des Quanta” (mecánica cuántica). Este mundo cuántico es aplicable al mundo biológico: tejidos, órganos, células y líquidos biológicos. La patología de la luz es el origen de la biodegradación catabólica”. Y es en esta teoría que se basan estos ionogramas.^{18,19,20,21,22}

Nuestra maquinaria bio-dinámica con 30.000 proteínas hace que la vida sea posible y también su transmisión. Por otra parte 3.000 metaloproteínas participan de forma indispensable en la mayor parte de funciones vitales (las nombramos funciones matrices). Estos ionogramas se realizan en:

- b.1. Sangre
- b.2. Cabello
- b.3. Orina
- b.4. Tablas patrón referenciales para la población

b.1.) Sangre

El análisis multielementario practicado en sangre total, plasma y otros fraccionamientos especializados nos da una aproximación interesante del contenido de oligoelementos del torrente circulatorio.

La sangre es una buena representante de un modelo biológico. De hecho, la imagen que resulta del ionograma multielementario de la sangre va ligado a una cinética de los oligoelementos. Representa una imagen constitucional que es necesaria interpretar con mucha prudencia antes de extraer conclusiones en el campo biomédico.

Cada célula del cuerpo humano es un pequeño laboratorio, en el que se producen gran número de reacciones dirigidas por una catálisis enzimática. Los enzimas y los oligoelementos son factores celulares vitales.

La variación de la concentración plasmática de un oligoelemento dado, no implica lógicamente la misma variación en otros medios. A un Zn plasmático no corresponde el mismo valor de un Zn eritrocitario.

Si se observa una carencia de un oligoelemento, podemos ver la aparición de agravaciones en diferentes situaciones: anomalías fetales, déficit inmunitarios, procesos infecciosos recidivantes, alteraciones neurológicas, procesos degenerativos.

El suero es otro medio biológico para una evaluación de las tasas de un oligoelemento. Si la dosificación se hace en suero, hay que seguir estas tres reglas de protocolo:

- ✓ Se extrae la muestra entre 8 y 10 h. de la mañana, en ayunas.
- ✓ El material debe ser estéril y adaptado a la dosificación.
- ✓ Debe realizarse el análisis en un laboratorio con control de calidad.

Si se sospecha la presencia de deficiencia, ésta puede confirmarse a través de una valoración del medio sérico en laboratorio. La sangre tiene la ventaja de representar las características de un modelo biológico.

Los ionogramas van ligados a la distribución de una cinética de los oligoelementos. La variación de la concentración plasmática de un oligoelemento dado, no implica lógicamente la misma variación en los otros medios. A un cinc plasmático normal no corresponde siempre un cinc eritrocitario normal, hay otros elementos que pertenecen al medio intracelular que están directamente relacionados con la imagen de la patología resultante del ionograma urinario.^{18,19,20,21,22}

b.2.) Cabello

El cabello se compone el 90-95% de proteínas y el resto lo forman lípidos, pigmentos y elementos minerales. Los elementos minerales se incorporan en el cabello por los mecanismos siguientes:

- ✓ Tomados por la matriz formadora del cabello durante la histogénesis
- ✓ Depositados en el cabello provenientes del sebo del cuero cabelludo
- ✓ Absorbidos o transferidos a través del sudor apocrino
- ✓ Provenientes del ambiente externo

- ✓ Provenientes de preparaciones cosméticas o farmacéuticas aplicadas al cuero cabelludo (champú, lociones).

En la fase analítica se tendrán que eliminar del cabello los elementos minerales provenientes del ambiente externo o de preparaciones cosméticas o farmacéuticas; su presencia puede falsear los resultados desde el punto de vista de la evaluación del estado nutricional del paciente.

El análisis de los cabellos ha sido objeto de numerosos estudios tanto hospitalarios como en investigaciones privadas.

Parece que el análisis del cabello revela anomalías de la distribución de macro elementos; sólo en caso de carencias son graves, pero esta medición no sirve a modo preventivo. Esto permite comprobar una etiopatología conveniente, y este hecho no representa un interés biomédico mayor. Numerosos estudios publicados en Medline sobre miles de muestras realizadas sobre patologías concretas, no confieren credibilidad a estos exámenes. Sólo se prescribe un metalograma o ionograma de cabello o faneras cuando se observa una patología en la que se necesita constatar la enfermedad de Menkes o las depleciones carenciales de Zn y Cu. En intoxicaciones severas su utilización también tienen un fundamento científico.

Esta prueba se realiza analizando 1gr. de pelo del paciente. La muestra de pelo se trata con una solución neutra para sacar la grasa y los elementos que no son del pelo; después se disuelve en una solución ácida. Entonces, es posible cuantificar cada oligoelemento según la intensidad de emisión.

Pero en general, este sistema, no es del todo fiable y de mera utilidad para fines diagnósticos y terapéuticos; debido a que el cabello esta sujeto a variaciones. Actualmente la medicina legal es la que utiliza más este método.

Además, el tegumento capilar no es suficiente lugar de asiento de un cambio metabólico para poder permitir atribuir una carencia o un exceso constatado con precisión y así poder diagnosticar su origen psicológico, inmunitario u hormonológico. Los flujos electroquímicos y catalíticos no son lo suficiente importantes. Las

depleciones en relación a lo normal no son científicamente significativas para los elementos traza presente en los líquidos y sustratos biológicos. Por otra parte, las poluciones medio-ambientales inducidas, tales como los metales pesados o de transición, falsean considerablemente las medidas de estos elementos traza. El ionograma de cabello no nos permite tampoco realizar un análisis multielementario completo en comparación con el metalograma urinario.

Aunque la determinación de la concentración de este oligoelemento es útil si se sospecha una carencia, por el momento no podemos saber la biodisponibilidad del oligoelemento. Por lo tanto este dato no será suficiente, ya que el problema es más cualitativo que cuantitativo.

Cuando se valoran funciones metabólicas cuya actividad esta relacionada con la biodisponibilidad del elemento, se puede aplicar evaluando la fosfatasa alcalina sérica, lactato deshidrogenasa, ribonucleasa, anhidrasa carbónica y con pruebas de discriminación sensorial de quimiorrepción gustativa y olfatoria. En situaciones deficitarias, todos los índices mencionados disminuyen, con excepción de la ribonucleasa, que aumenta.

Hasta ahora el análisis del cabello no permite la bio-vigilancia porque no puede darnos una imagen patológica. La única indicación de la prescripción de este tipo de ionograma se realiza para las depleciones de cinc y cobre que han sido constatadas.^{19,20}

b.3.Orina o Inograma completo de la orina (MAU):

Los antiguos físicos, que ejercían la medicina en la Grecia clásica, y los terapeutas chinos y egipcios utilizaban la orina para el mejor conocimiento de sus pacientes. Las técnicas empleadas eran a la vez simples y complejas; apreciaban el olor, el sabor, el color, la acidez y la alcalinidad, aunque también se servían de medios ópticos con grandes lupas y prismas exponiendo la orina al sol o a la luz de una bujía en un lugar oscuro. Estos métodos han sido reemplazados por técnicas biológicas y espectroscópicas, que utilizamos en los modernos laboratorios actuales.^{19,20,21,22}

Es posible describir todos estos estados biofísicos de manera compleja, completa o parcial y además, utilizar estos instrumentos analíticos de tipo cuántico (técnicas atómicas). Estos métodos permiten analizar los sustratos y líquidos biológicos, incluida la orina.

Las orinas se pueden considerar a nivel elemental como un conjunto de electrólitos y elementos traza, y constituyen un medio anisotrópico y difícilmente reorganizable. De este medio catiónico resulta y proviene una guerra bacteriológica, química y radioactiva donde las primeras víctimas colaterales son los metales y metaloides disociados de sus transportadores y sustratos (E-M-S, enzima, metal, sustrato).

Este perfil urinario proporciona informaciones esenciales sobre el funcionamiento biológico y metalo-proteico de un paciente y permite confirmar (según las normas establecidas a través de personas sanas) unas observaciones clínicas proporcionadas. La orina representa la imagen patológica parcial de los mecanismos de bio-degradación natural o provocada. Pueden ser de distintos tipos:

- ✓ Endógena: desequilibrio EMS, síntesis proteica y genética.
- ✓ Exógena: intoxicación por metales pesados (crónica o accidental, esfera ORL, pulmonar y gastro-intestinal)

Este examen, que se realiza a partir de la recogida de unas muestras de orina (técnica indolora y no traumática), permite conocer los recursos catalíticos y electrolíticos de sus pacientes; y es complementario a cualquier otro análisis biológico.^{18,19,20,21,22}

Una importante experiencia analítica en Europa sobre más de 30.000 ionogramas nos proporciona a los profesionales de la salud un conjunto de comentarios especializados sobre numerosas funciones biológicas, ligadas a elementos naturales (metales y metaloides); entre ellas: balance electroquímico, inmunidad, hormonología, estatuto calcio-magnesio, estatuto inflamatorio, mecanismos ATP-Mg (energía general), síntesis proteica, lantánidos, elementos tóxicos etc...

Este análisis permite detectar metales pesados, siendo de gran interés para toxicólogos y dentistas. Los metales pesados y /o tóxicos provocan alteraciones en diversas cadenas de comando de reacciones metabólicas, proteicas, neurológicas, inmunológicas y genéticas. Los metales pesados se encuentran presentes en muchos medios que están a nuestro alcance y que nos rodean: amalgamas y prótesis dentarias, prótesis internas óseas u otras y ciertos champús y lejías de baja calidad. Los metales tóxicos provocan reacciones reversibles o irreversibles que se encuentran en las reacciones bioquímicas elementales. Estas reacciones de nuestra biología son dirigidas por proteínas, enzimas y metaloenzimas formando reacciones (E-M-S) que configuran nuestra ingeniería celular; específicamente aquella de los órganos primordiales como el hígado, cerebro y páncreas. Los metales pueden interferir en la transmisión nerviosa elemental y pueden provocar desórdenes importantes en ciertas funciones de base organizadas por el cerebro como el lenguaje, la visión y el olfato. También pueden causar problemas locomotores, alteraciones del equilibrio, temblores, dificultades de concentración, entre otras. Los metales pesados y tóxicos provocan, en primer lugar, alteraciones moleculares, alteraciones en la síntesis proteica y, por último, alteraciones en los ácidos nucleicos del ADN y ARN (que funciona como un enzima).^{17,18,19,20}

Este ionograma es de particular interés en personas con cualquier tipo de dificultad inmunitaria (incluidos los tratamientos de quimioterapia), en el embarazo y post parto, en pacientes diabéticos, en la menopausia y osteoporosis, en caso de anemias, de depresión nerviosa y otras patologías. También sirve para controlar todo tipo de metales pesados y tóxicos en el organismo. Al final de este apartado se incluyen algunas plantillas de distintas patologías y la plantilla patrón de los valores normales.

Del mismo modo detecta posibles automedicaciones o autosuplementaciones; cuando se trata de minerales u oligoelementos absorbidos en dosis ponderales.

Es una técnica que se realiza a partir de la orina y se considera un medio específico médico-científico para proponer o afirmar que determinados pacientes pueden o no necesitar la administración de cationes metálicos. Además permiten hacer un seguimiento, y con ello se logra realizar una metaloterapia específica para cada paciente, o sea, personalizada.

Es importante conocer el reparto biológico cualitativo y cuantitativo de los oligoelementos presentes en el medio celular.

La utilización de la oligoterapia de forma empírica ha retrasado en numerosas ocasiones el efecto beneficioso y curativo de los cationes metálicos. Así la administración de metales, particularmente el cobre asociado molecularmente a la glucosa, a pacientes afectos de cáncer y especialmente si se trata de patología cancerosa de aparato digestivo, debe ser vigilada a través del empleo del ionograma, ya que es igual de perjudicial el exceso que el defecto.

En el caso concreto de tratamientos de quimioterapia intensivos, se sabe que éstos provocan depleciones importantes de oligoelementos y se recomienda hacer las valoraciones en ionograma necesarias para poder restaurar el equilibrio fisiológico del paciente. Estas valoraciones se realizan en un aparato llamado espectrómetro.

Para la medicina existe un interés biomédico desde el momento en que es posible controlar la administración de medicamentos dada a sus pacientes con la ayuda de los ionogramas urinarios, bien sea de medicaciones químicas, homeopáticas, alopáticas, fitoterápicas, por oligoelementos o bien físicas (electroterapia) o bien energéticas (acupuntura, auriculomedicina), medición de estados inflamatorios, valoración de lántanidos, de elementos tóxicos y valoración en diferentes patologías (osteoporosis, anemias, etc.).

Este análisis urinario milenario adopta los avanzados métodos científicos actuales. Para realizarlo se utilizan dos técnicas:

- 1. La espectrometría de emisión atómica.*
- 2. La espectrometría de masa atómica (MAU).*

2. Este segundo es el que utilizamos en la valoración urinaria en este trabajo y el MAU fue inventado en 1982 por el Dr. Christian Daniel Assoun (físico), quién lo aplicó a la medicina cuántica, y fue el principal fundador de este concepto. Este sistema constituye una de las primeras herramientas sobre los postulados de la medicina cuántica que se aplican a la biología y a sus mecanismos, principalmente a la genética, en las

hipótesis intrónicas (partes no codificantes del ADN), que representan una de las piedras angulares de la interpretación cuántica. Este ADN no codificado representa el 95% del patrimonio nucleotídico genético. La otra parte codificante se llama exónica y representa el 5% del patrimonio genético total.

El MAU es un avance biomédico importante que permite determinar diferentes hipótesis satisfactorias sobre el funcionamiento cuántico del material biológico. Se realiza un examen del líquido de la orina que, siguiendo un protocolo analítico, pasa a una segunda fase donde se analiza con el aparato de espectrometría atómica (MAU).

Este análisis permite realizar un estudio completo de todos los elementos naturales contenidos en la orina (65 elementos). Entre ellos, se encuentra el cromo y el cinc. Tal como se comenta en la introducción sólo se valoran dos: cromo y cinc.^{18,19,20,21,22}

Es un examen que proporciona información sobre posibles carencias o perturbaciones en los procesos catalíticos, bioquímicos, hormonales e inmunitarios. Específicamente da para cada persona la distribución de sus recursos catalíticos y electrolíticos. Se puede considerar que forma parte de la medicina de terreno y preventiva, pues es de gran utilidad.

Permite el control de la depleción de los productos catalíticos de los pacientes tratados durante períodos de tiempo prolongados con antibióticos, corticoides, quimioterapia, insulina, fármacos neurolépticos. Esta prueba se puede considerar indispensable en los actos quimio-terapéuticos. Este nos permite verificar la inocuidad a largo plazo de los tratamientos administrados.

Sirve también para determinar los metales pesados: arsénico, plomo, mercurio, cadmio, talio, torio, uranio, berilio; que son hepatotóxicos.

Gracias a la complejidad analítica de esta técnica podemos valorar cuatro tipos distintos de estados carenciales paradoxales:

- ✓ carencia por defecto

- ✓ carencia por exceso
- ✓ situación normal
- ✓ ausencia de ventana analítica para la imagen patológica (3 días / 21 días)

Estos datos se expresan en ppb (partes por billón). Podemos afirmar que esta analítica tiene un interés clínico, que puede conducir a orientaciones en la corrección de carencias a través de suplementaciones minerales (complementos de la dieta) y en otras situaciones tanto clínicas como preclínicas. Esta analítica nos permite valorar las tendencias del terreno del paciente y lo que puede desarrollar o confirmar una patología que se esté expresando en contextos genéticos recesivos (cánceres, diabetes, etc...). Es suficiente conocer cuales son los oligoelementos implicados en una patología en particular para orientar un diagnóstico terapéutico.

Se tienen 11 perfiles urinarios patrón, que sirven de modelo para confirmar la conclusión clínica del estado de un paciente. Estos perfiles también son útiles en el contexto de situaciones infraclínicas específicas. También sirven para determinar patologías superpuestas. Y se aconseja repetir los análisis y los controles en espacios de 2 a 6 meses. No hay que olvidar que este examen es complementario a otras pruebas analíticas o biológicas, que deben realizarse paralelamente. Concluyendo, el MAU permite una bio-vigilancia del terreno.^{17,18,19,20,21,22}

b.4. Tablas de patrones referenciales para la población

En los resultados de las analíticas MAU, los valores vienen acotados y plasmados en unas tablas referenciales según la patología a la que se refieran.

Estos perfiles o patrones nos permiten ver y comparar las distintas valoraciones de los minerales en patrones normales y patológicos. En algunos de ellos se producen variaciones de Zn y Cr. Estos son:

PERFILES de IONOGRAMAS (MAU) (Figura 4,5,6,7,8)

- ✓ Ionograma de valores normales (Figura 4,5)
- ✓ Patología diabética (Figura 6)
- ✓ Patología degenerativa (Figura 7)
- ✓ Patología inmunitaria (Figura 8)

VALORES DE REFERENCIA DE LOS ELEMENTOS QUE SE ANALIZAN CON ESPECTROMETRÍA ATÓMICA (MAU)



Paciente
 Médico

Macro-elementos principales (ppm)

elemento		val de referencia	valor paciente	Carencia	Normal	Exceso
Sodio	Na	1500 - 4000	3251		X	
Potasio	K	1000 - 2000	1584		X	
Fósforo	P	400 - 800	987			X
Calcio	Ca	150 - 300	180		X	
Magnesio	Mg	50 - 80	196,5			X

Macro-elementos secundarios (ppm)

elemento		val de referencia	valor paciente	Carencia	Normal	Exceso
Silicio	Si	2,0 - 9,0	25,6			X
Boro	B	0,7 - 1,5	1,85			X
Bromo	Br	1,5 - 3,0	1,35	X		
Rubidio	Rb	0,4 - 0,8	0,35	X		
Estroncio	Sr	0,2 - 0,6	0,22		X	

Oligo-elementos (elementos traza) en ppb*

elemento		val de referencia	valor paciente	Carencia	Normal	Exceso
Molibdeno	Mo	25 - 35	44,6			X
Cinc	Zn	500 - 800	1964			X
Escandio	Sc	0,3 - 0,6	0,24	X		
Itrio	Y	0,3 - 0,9	0,36		X	
Lantano	La	1 - 5	0,88	X		
Cerio	Ce	1 - 3	1,68		X	
Praseodimo	Pr	0,5 - 1,0	0,58		X	
Neódimo	Nd	1 - 3	0,65	X		
Samario	Sm	0,3 - 0,6	0,46		X	
Europio	Eu	0,7 - 1,4	0,12	X		
Gadolinio	Gd	2 - 4	1,66	X		
Terbio	Tb	0,5 - 1,0	0,32	X		
Disprosio	Dy	0,0 - 0,050	0,022		X	
Holmio	Ho	0,01 - 1,0	0,023		X	
Erbio	Er	1,0 - 3	1,59		X	
Tulio	Tm	0,050 - 0,100	0,033	X		
Iperbio	Yb	0,4 - 0,8	0,67		X	
Lutecio	Lu	0,01 - 0,03	0,031			X

* Los resultados se expresan en ppb (partes por billón)

FECHA MAU LLEGADA LABO:
 FECHA MAU SALIDA LABO:
 N° MAU:

Dirección técnica, médica y farmacéutica
 Pedro Mitjans - Farmacéutico
 Christian Daniel Assoun - Físico
 María Josep Cardona - Médico hospitalario (MIR)

(figura 4)

METALOGRAMA ATOMICO URINARIO

(valores de referencia) update 2003

M. A. U.

Macroelementos Principales (ppm)

Na 1500-4000 K 1000-2000 P 400-800 Ca 150-300 Mg 50-80

Macroelementos Secundarios (ppm)

Si 3- 9 B 0.7 – 1.5 Br 1.5 - 3 Rb 0.4-0.8 Sr 0.20-0.60

OLIGOELEMENTOS (ppb)

Li	20-30	Be	0.05- 0.100	Al	100-300	Sc	0.3-0.6	V	20-50	Cr	50-70
Mn	1-3	Fe	30- 80	Co	1-3	Ni	3-7	Cu	30- 90	Zn	500- 800
Ga	0.5-1	Ge	1- 3	As	50- 300	Se	50- 80	Y	0.3- 0.9	Mo	25-35
Ru	0.050- 0.100	Rh	0.020- 0.050	Pd	0.020- 0.050	Ag	0.5 – 2	Cd	1-5	In	0.050- 0.100
Sn	5-10	Sb	5- 10	Cs	3-7	Ba	5-15	La	1-5	Ce	1-3
Pr	0.5-1	Nd	1-3	Sm	0.3-0.6	Eu	0.7-1.4	Gd	2-4	Tb	0.5-1
Ho	0.5-1	Er	1-3	Tm	0.050- 0.100	Yb	0.4-0.8	Lu	0.010- 0.030	Hf	0.10-0.30
Ta	0.010- 0.030	W	0.3-0.8	Re	0.010- 0.050	Os	0.050- 0.100	Ir	0.005- 0.010	Pt	0.010- 0.030
Au	0.3-0.7	Hg	3-15	Tl	0.005- 0.050	Pb	10-60	Bi	0.10-0.3	Th	0.010- 0.030
U	0.010- 0.030										

NOTA: El valor(0) significa que el valor analítico es considerablemente débil y que,por ello no puede ser objeto de una interpretación biológica o clinica.

- SUJETO SANO= Sujeto adulto (17-37 años), hombre o mujer, que en los últimos 6 meses no haya presentado ningún tipo de patología.
- Sujeto sano * 7 muestras de orina por la mañana “en ayunas”
- Tecnicas utilizadas: ICP-MS - ICP-AES espectrometria de emision y masa atómica.
- Para los niños (1-15 años), los valores obtenidos pueden ser un (30%-50%) mas elevados.

(figura 5)

METALOGRAMA ATOMICO URINARIO PATALOGÍA DIABÉTICA

↑↓: Evolución de los elementos perturbados en comparación con los valores normales

Macroelementos Principales (ppm)

Na 1500-4000 **K**↓ 1000-2000 **P**↑ 400-800 **Ca**↑↓ 150-300 **Mg**↑↓ 50-80

Macroelementos Secundarios (ppm)

Si↑ 3-9 **B**↑ 0.7 – 1.5 **Br** 1.5 - 3 **Rb** 0.4-0.8 **Sr** 0.20-0.60

OLIGOELEMENTOS (ppb)

Li ↑	20-30	Be	0.05- 0.100	Al	100-300	Sc	0.3-0.6	V ↑	20-50	Cr ↑	50-70
Mn	1-3	Fe ↑	30- 80	Co ↑	1-3	Ni ↑	3-7	Cu ↑	30- 90	Zn ↑↓	500- 800
Ga	0.5-1	Ge	1- 3	As	50- 300	Se ↑	50- 80	Y	0.3- 0.9	Mo ↑↓	25-35
Ru	0.050- 0.100	Rh	0.020- 0.050	Pd	0.020- 0.050	Ag ↑	0.5 – 2	Cd	1-5	In	0.050- 0.100
Sn	5-10	Sb	5- 10	Cs	3-7	Ba	5-15	La ↑→	5-10	Ce	1-3
Pr	0.5-1	Nd	1-3	Sm	0.3-0.6	Eu	0.7-1.4	Gd	2-4	Tb	0.5-1
Ho	0.5-1	Er	1-3	Tm	0.050- 0.100	Yb	0.4-0.8	Lu	0.010- 0.030	Hf	0.10- 0.30
Ta	0.010- 0.030	W ↑	0.3-0.8	Re	0.010- 0.050	Os	0.050- 0.100	Ir	0.005- 0.010	Pt	0.010- 0.030
Au	0.3-0.7	Hg	3-15	Tl	0.005- 0.050	Pb ↑	10-60	Bi	0.10-0.3	Th	0.010- 0.030
U	0.010- 0.030										

NOTA: El valor(0) significa que el valor analítico es considerablemente débil y que,por ello no puede ser objeto de una interpretación biológica o clínica.

- **SUJETO SANO=** Sujeto adulto (17-37 años), hombre o mujer, que en los últimos 6 meses no haya presentado ningún tipo de patología.
- Sujeto sano * 7 muestras de orina por la mañana “en ayunas”
- Técnicas utilizadas: ICP-MS - ICP-AES espectrometria de emision y masa atómica.
- Para los niños (1-15 años) ,los valores obtenidos pueden ser un (30%-50%) mas elevados.

(figura 6)

METALOGRAMA ATOMICO URINARIO PATOLOGÍAS DEGENATIVAS

↑↓: Evolución de los elementos perturbados en comparación con los valores normales

Macroelementos Principales (ppm)

Na 1500-4000 **K** 1000-2000 **P** 400-800 **Ca↓** 150-300 **Mg↓** 50-80

Macroelementos Secundarios (ppm)

Si 3- 9 **B↑↓** 0.7 – 1.5 **Br** 1.5 - 3 **Rb** 0.4-0.8 **Sr** 0.20-0.60

OLIGOELEMENTOS (ppb)

Li↑ 20-30	Be 0.05-0.100	Al↑ 100-300	Sc 0.3-0.6	V 20-50	Cr 50-70
Mn 1-3	Fe↑ 30- 80	Co 1-3	Ni 3-7	Cu 30- 90	Zn↑ 500- 800
Ga 0.5-1	Ge 1- 3	As 50- 300	Se↑ 50- 80	Y 0.3- 0.9	Mo↑ 25-35
Ru 0.050-0.100	Rh 0.020-0.050	Pd 0.020-0.050	Ag↑ 0.5 – 2	Cd 1-5	In 0.050-0.100
Sn 5-10	Sb 5- 10	Cs 3-7	Ba 5-15	La↑→ 5-10	Ce 1-3
Pr 0.5-1	Nd 1-3	Sm 0.3-0.6	Eu 0.7-1.4	Gd 2-4	Tb 0.5-1
Ho 0.5-1	Er 1-3	Tm 0.050-0.100	Yb 0.4-0.8	Lu 0.010-0.030	Hf 0.10-0.30
Ta 0.010-0.030	W 0.3-0.8	Re 0.010-0.050	Os 0.050-0.100	Ir 0.005-0.010	Pt 0.010-0.030
Au 0.3-0.7	Hg↑ 3-15	Tl 0.005-0.050	Pb↑ 10-60	Bi 0.10-0.3	Th 0.010-0.030
U 0.010-0.030					

NOTA: El valor(0) significa que el valor analítico es considerablemente débil y que, por ello no puede ser objeto de una interpretación biológica o clínica.

- **SUJETO SANO=** Sujeto adulto (17-37 años), hombre o mujer, que en los últimos 6 meses no haya presentado ningún tipo de patología.
- Sujeto sano * 7 muestras de orina por la mañana “en ayunas”
- Técnicas utilizadas: ICP-MS - ICP-AES espectrometría de emisión y masa atómica.
- Para los niños (1-15 años), los valores obtenidos pueden ser un (30%-50%) mas elevados.

(figura 7)

METALOGRAMA ATOMICO URINARIO PATOLOGÍA INMUNITARIA

↑↓: Evolución de los elementos perturbados en comparación con los valores normales

Macroelementos Principales (ppm)

Na 1500-4000 **K** 1000-2000 **P**↓ 400-800 **Ca**↑↓ 150-300 **Mg**↑↓ 50-80

Macroelementos Secundarios (ppm)

Si↑ 3-9 **B**↑↓ 0.7 – 1.5 **Br** 1.5 - 3 **Rb** 0.4-0.8 **Sr** 0.20-0.60

OLIGOELEMENTOS (ppb)

Li ↑ 20-30	Be 0.05-0.100	Al 100-300	Sc 0.3-0.6	V 20-50	Cr 50-70
Mn 1-3	Fe ↑ 30- 80	Co 1-3	Ni 3-7	Cu ↑ 30- 90	Zn ↑↓ 500- 800
Ga 0.5-1	Ge ↑ 1- 3	As ↑ 50- 300	Se ↑ 50- 80	Y 0.3- 0.9	Mo ↑↓ 25-35
Ru 0.050-0.100	Rh 0.020-0.050	Pd 0.020-0.050	Ag 0.5 – 2	Cd 1-5	In 0.050-0.100
Sn 5-10	Sb 5- 10	Cs 3-7	Ba 5-15	La ↑↓ 5-10	Ce 1-3
Pr 0.5-1	Nd 1-3	Sm 0.3-0.6	Eu 0.7-1.4	Gd 2-4	Tb 0.5-1
Ho 0.5-1	Er 1-3	Tm 0.050-0.100	Yb 0.4-0.8	Lu 0.010-0.030	Hf 0.10-0.30
Ta 0.010-0.030	W 0.3-0.8	Re 0.010-0.050	Os 0.050-0.100	Ir 0.005-0.010	Pt 0.010-0.030
Au 0.3-0.7	Hg ↑ 3-15	Tl 0.005-0.050	Pb ↑ 10-60	Bi 0.10-0.3	Th 0.010-0.030
U 0.010-0.030					

NOTA: El valor(0) significa que el valor analítico es considerablemente débil y que,por ello no puede ser objeto de una interpretación biológica o clínica.

NA : no analizado

(figura 8)

EL CINC

4. EL CINCO (Zn)

El cinc es un elemento metálico cuyo número atómico es 30, su peso atómico es de 65,38 y su valencia es 2. Este elemento fue descubierto en 1746 por Andreas S. Marggraf, de origen alemán. Se conocen 15 isótopos de este mineral, pero sólo hay 5 de estos que son estables. Se estima que este elemento forma parte de la corteza terrestre en una proporción del 0.0005 - 0,02%. Es un elemento esencial para el desarrollo de muchos organismos vegetales y animales.

Es un oligoelemento que tiene en nuestro organismo unas funciones muy importantes, y las que se conocen están muy bien definidas. Se le considera un elemento traza ampliamente distribuido por todas las células y tejidos, tanto en seres humanos como en animales, ya que el contenido de este en los líquidos biológicos debe ser inferior a 1mg/litro.

Es un elemento esencial, presente en el entorno natural y en la alimentación humana. Posee más de una función bioquímica demostrada. Es muy necesario para el buen desarrollo del recién nacido y se encuentra en la composición de la leche materna; es a través de la lactancia materna que realizamos la primera ingesta. Su déficit en la alimentación provoca anomalías estructurales y/o fisiológicas similares en las diferentes especies, que pueden ser corregidas o prevenidas por la administración de este elemento.

El Zn es un metal de transición, que se distingue de la clasificación elemental por sus características electrónicas. Los conocimientos actuales ponen énfasis en estos elementos para explicar el fenómeno de la catálisis en los procesos electrónicos.

En el hombre adulto, se valora aproximadamente que hay de 1 a 2 g. de cinc; se considera que es un elemento necesario para la vida.^{22,28}

La baja ingesta de cinc en algunos individuos parecía ser el resultado de dietas basadas sólo en frutas, ensaladas y otros vegetales. Comparando esos datos con los de omnívoros no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones séricas de cinc entre mujeres y hombres. Pero sí se observó que en el cabello de los vegetarianos, el nivel de este elemento era más bajo.¹⁸⁰

La valoración de bajos valores de cinc de algunos individuos se debe a la gran cantidad de fibra que ingieren a través de verduras y frutas, y éstas impiden la absorción del cinc. Debido a esto podemos decir que se han observado relaciones inversas entre el fitato alimentario y las concentraciones de cinc en suero.¹⁸⁰

En ausencia de Zn todo crecimiento celular se detiene. Este oligoelemento, como todos los otros, tiene una función catalizadora pues modifica la velocidad de las reacciones químicas, generalmente acelerándolas, pero sin llegar a modificar la masa molecular de los productos implicados.^{33, 35,38}

Por otro lado, las pérdidas de Zn que normalmente se producen por vía fecal y en orina en individuos sin ninguna patología diagnosticada y en un estado de salud normal son aproximadamente 0,5 mg/día.^{43,46}

4.1. Funciones del cinc en el metabolismo

El cinc forma parte de grupo de oligoelementos esenciales y es uno de los más abundantes en el cuerpo humano. Además es uno de los que interviene mayoritariamente en casi todas las reacciones metabólicas y en la síntesis de ácidos nucleicos. Es el constituyente activo de más de 200 metaloenzimas, que son una masa molecular pequeña ubicada en una proteína con una gran apetencia por los iones de Zn, Cu, Cd; la excepción es la insulina, hormona que contiene cinc por sí misma.^{29,35,35}

La función del cinc es estabilizar el tetraedro de la fórmula participando también en la formación de metaloenzimas de estructura como la helicasa y polimerasa del ADN.^{16,71,78}

Este elemento a su vez tiene numerosas funciones sobre las membranas, estabilizándolas, aunque modifica los movimientos de las células actuando sobre la tubulina favoreciendo su ensamblaje y la situación del oxígeno sobre la hemoglobina. Muchos metales forman complejos con los nucleótidos y los ácidos nucleicos; y son los que estabilizan la estructura, fijándose en sitios específicos.^{66,72}

Hay muchas funciones que se van descubriendo que aún no están definidas en detalle, por el momento se observa que este elemento se relaciona con la epilepsia o muerte neuronal por sobreexcitación o isquemia.^{79,104}

También se ha relacionado con factores tróficos, con fenómenos de potenciación y con funciones psicológicas complejas como la memoria. Aunque el mecanismo no se conoce a fondo, lo que sí se sabe es que esas terminaciones nerviosas utilizan cinc. Se están haciendo estudios del cinc en el cerebro de los mamíferos; se presentaron varias ponencias sobre estos trabajos en el “Congreso de Neurobiología” celebrado el 15-16 de junio de 2005 en la ciudad de Barcelona. Siendo a finales del año 2005 y primeros del 2006, cuando se han empezado a publicar numerosos trabajos sobre este tema.^{189,192,193, A234,A236,A244,A245}

4.1.1. Funciones fisiológicas

Hay un gran número de funciones del cinc conocidas actualmente, a distintos niveles y con actividades diversas. En este apartado se describen las principales y más conocidas.⁴

- Crecimiento y multiplicación celular:
 - Enzimas del metabolismo de los ácidos nucleicos
 - Factores tróficos (Gh, Ngf...)
 - Protección de las membranas
 - Favorece la cicatrización⁶⁴
 - Evita la detención de crecimiento del cabello y las uñas.
- Reproducción y fertilidad:
 - Metabolismo de los andrógenos (síntesis y receptores)
 - Espermatogénesis
 - Favorece la maduración sexual y la fertilidad. La carencia conlleva problemas en la fertilidad.
- El gusto y olfato:
 - Evita los trastornos de los quimiorreceptores del gusto y el olfato
 - Receptores del gusto. La carencia de cinc conlleva la falta de gusto y la inapetencia, que es muy frecuente en las personas de

edad avanzada.^{52,53}

- Visión:

Actúa como protector contra los radicales libres.⁵⁹

- Mecanismos neurológicos:

La carencia de cinc conlleva una alteración de estos. Este oligoelemento interviene en diferentes procesos fisiológicos.^{81,192,193}

- Metabolismo celular:

En el metabolismo funciona el cinc actúa como un cofactor enzimático y a su vez interacciona en funciones hormonales, como es en el caso de la tiroides.

Interviene en numerosos mecanismos fisiológicos (la producción de IL1, IL2 y sus receptores de la membrana son dependientes del Zn).^{177,182,184}

El cinc está presente en altas concentraciones en la hormona de crecimiento (GH), segregada por los gránulos de la somatotropina a través de análisis histoquímicos realizados en la pituitaria anterior. El cinc induce la dimerización de la GH en el camino en el que dos iones cinc se asocian en un dímero de GH, realizando una buena cooperación. La GH unida al cinc es más estable que como monómero y este complejo dimérico es considerado muy importante para que se almacene la GH en los gránulos secretores. Lo que no queda claro es la función de este ión en el proceso de secreción de esta hormona. Es conocida que la deficiencia de cinc afecta al metabolismo de la hormona de crecimiento (GH), y se ve la relación en los cambios entre las concentraciones de cinc y hormona de crecimiento en sangre, orina y otros tejidos.

Hay muchos trabajos hechos sobre la deficiencia en niños de hasta 9-10 meses. En países desarrollados, la deficiencia puede ser debida al rápido crecimiento fisiológico del bebé, por lo que hay un gran desgaste de hormona de crecimiento. En 1993 se hicieron estudios en los que se suplementó oralmente con cinc y se vio que inducía un incremento de la insulina, del IGF (factor de crecimiento), de la osteocalcina y de la actividad de la fosfatasa alcalina.¹³⁸

El cinc contenido en la glándula prostática, fluido seminal y esperma es elevado y este elemento es esencial para la espermatogénesis. El cinc contenido en el esperma aumenta después de una exposición al camino seminal atravesando los testículos y pasando a la uretra. Tiene acciones muy importantes en la fisiología del esperma.

Se ha estudiado que en la infertilidad masculina tiene una relación con un grado muy bajo de Zn.¹³⁸

Se ha observado que los pacientes con deficiencia de GH (hormona de crecimiento) tienen unos valores de Zn en plasma dentro de la normalidad. Esto no ocurre así cuando se realiza una terapia con hormona de crecimiento, pues entonces los valores de Zn disminuyen significativamente. La deficiencia de este elemento atrofia los túbulos seminales y la disminución de la testosterona en las ratas. Por tanto se concluyó que el hipogonadismo en ratas Zn-deficientes es debido a un fallo de las células de Leydig y no de una disfunción del hipotálamo-pituitaria.¹³⁸

También se sabe que el Zn perjudica los receptores de las hormonas esteroideas y, en consecuencia podemos suponer que su acción disminuye la acción de los esteroides sexuales.^{138,165}

Se ven marcadas alteraciones de la homeostasis del Zn en pacientes con patología tiroidea. En el hipotiroidismo el Zn eritrocitario se muestra significativamente más bajo que el normal e inversamente proporcional a la concentración de tiroxina en plasma.

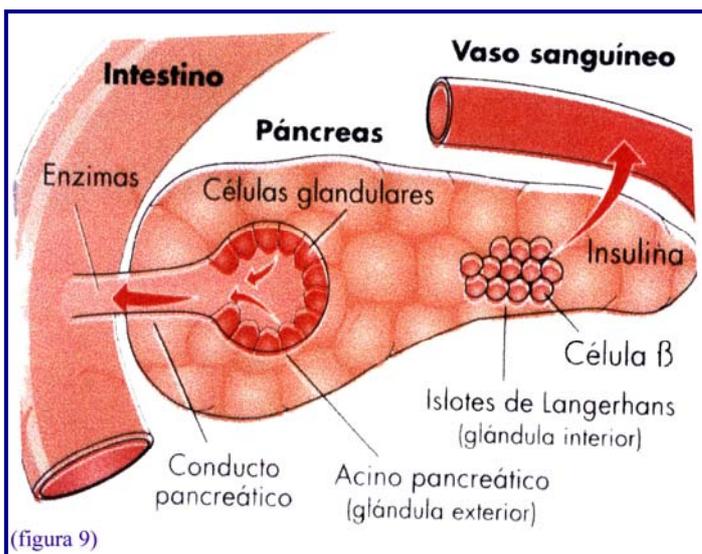
En el hipertiroidismo respecto al control, se observan grandes excreciones de Zn, que nos indican el proceso catabólico que se está produciendo. Este aumento de la pérdida urinaria demuestra un cambio en la distribución plasmática de Zn entre la fracción ultra filtrable y el complejo Zn albúmina. Es de todos conocida que esta disfunción de la tiroides se ve muy a menudo en pacientes con síndrome de Down, es por ello que se observa en estos niños normalmente una deficiencia de Zn. Y se ha observado que estos niños mejoraban sus síntomas con la administración de este elemento.¹³⁸

También se sugiere que el cinc tiene un efecto inhibitorio en la secreción de calcitonina en los tejidos tiroideos.¹³⁸

4.1.2. Relación del cinc y la insulina

Las diabetes representan un conjunto heterogéneo de enfermedades que tienen en común una hiperglucemia crónica y las complicaciones micro y macrovasculares y neurológicas que se derivan.^{94,114,115,116}

La diabetes se caracteriza por la incapacidad de los tejidos para oxidar los hidratos de carbono o glúcidos a la velocidad normal. Una de las causas de este desorden es la insuficiente secreción de insulina por el páncreas. Esto origina una cantidad excesiva de glucosa en sangre (hiperglucemia) y en orina (glucosuria).^{78,88,98}

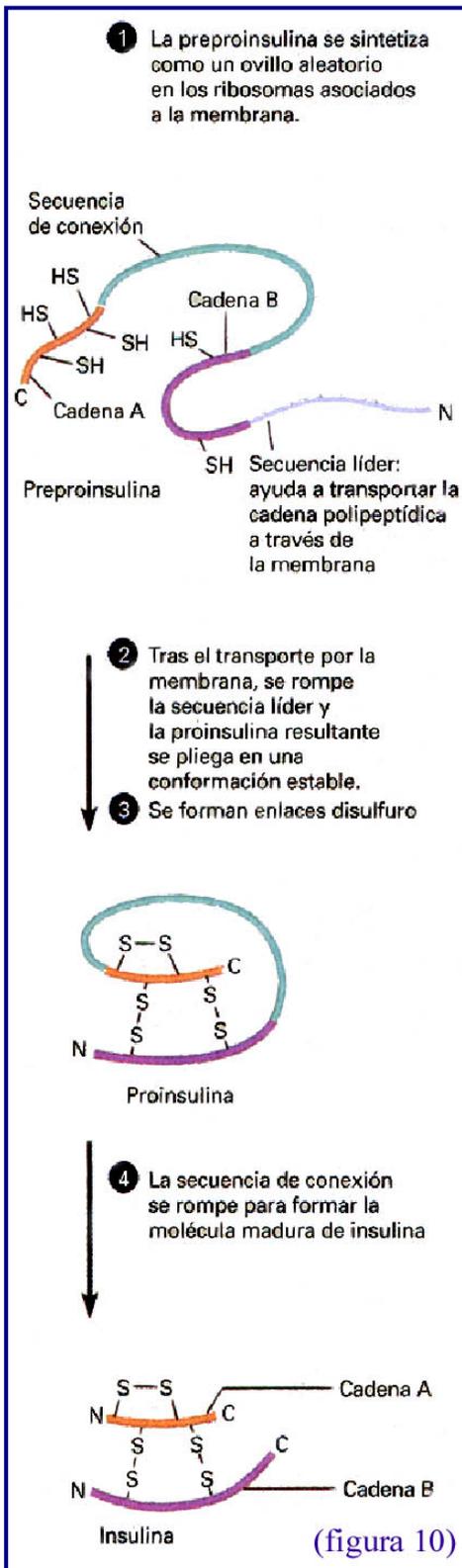


Sin la hormona de la insulina es imposible el aprovechamiento de la glucosa en nuestro organismo. (Figura 9)

La insulina es una de las hormonas principales que produce anabolismo sobre los nutrientes derivados de los alimentos. Cuando falta esta hormona o su secreción es deficiente o cualitativamente no

suficiente se producen unas alteraciones en el organismo, provocando desordenes metabólicos.^{212,229}

La insulina es hipoglucemiante y es segregada por las células β en los islotes de Langerhans-Laguesse.^{164,229} Fue la primera hormona peptídica de la que se estableció una estructura. Esta molécula da lugar a dos dímeros (2 moléculas), formando un complejo con un átomo de Zn. Los dímeros de la insulina pueden a la vez asociarse entre ellos en tres o cuatro, dependiendo del pH de la solución.^{164,230}



La insulina es la encargada de suprimir la producción de glucosa segregada en forma de proinsulina, polipéptido de cadena única con tres puentes disulfuro en la cadena. Esta preproinsulina pasa a proinsulina gracias al trabajo de una enzima llamada proteasa; y ésta se divide en dos partes dando el péptido C con una cadena, y la insulina con dos: la A y la B.

La cadena A esta formada por una secuencia de 21 aminoácidos. La cadena B o fenilalanina tiene 30 residuos en posición terminal.

Los puentes disulfuro de la insulina son indispensables para la actividad de esta hormona, así cuando cada una de las cadenas es reducida pierde toda propiedad hipoglucemiante. Por el contrario, la cadena B conserva la actividad lipogénica de la insulina nativa. En los tejidos, los puentes disulfuro se reducen por una insulina, enzima que utiliza la glutatión, agentes carcinógenos como las aflatoxinas, potencia el sistema inmunitario, el fagocitario y ayuda a la detoxificación de metales pesados.¹⁵⁴ (Figura 10)

En los países occidentalizados el 25-30% de la población padece un cierto grado de resistencia a la insulina y las consecuencias de este trastorno metabólico asociadas a la salud. Esta resistencia se caracteriza por la presencia de niveles elevados de insulina en ayunas, tras una

sobrecarga de glucosa y por una disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina para eliminar la glucosa de la circulación. Esta resistencia es un factor que contribuye a diversos problemas de salud frecuentes en la diabetes mellitus tipo 2; entre ellos, el

síndrome de ovarios poliquísticos, la dislipemia, la hipertensión, enfermedades cardiovasculares, apnea del sueño, etc...^{112,114,116,154,177,230}

Las deficiencias de cinc en la glándulas pancreáticas se manifiesta de dos maneras:

En el sistema *exocrino*, está relacionado con la secreción y producción del abundante material hidrolítico indispensable para la digestión intestinal.

En el sistema *endocrino* interviene en los procesos celulares por los que se almacena la insulina en las células β de los islotes de Langerhans.¹²⁹

También se sabe que la deficiencia de Zn en la dieta comporta una inducción a una intolerancia a la glucosa en animales experimentales.¹³⁸

La obesidad también va acompañada de resistencia a la insulina en un grado de proporción directa a la cantidad de grasa corporal. Sobre todo, la obesidad central o abdominal es considerada un marcador clínico. Todo este encuadre se acompaña de una perturbación de los perfiles lipídicos.^{177,182,230}

4.1.3. El cinc y su asociación con los diferentes enzimas (E-M-S)

Una de las primeras actividades a exponer de este metal es su influencia en distintos enzimas:

Las metaloenzimas tienen un papel desintoxicante de metales en el organismo y regulan la homeostasis del Zn y el Cu en los procesos biológicos. Aunque estos metales tienen una gran influencia sobre la biosíntesis de las MT (metalotioneínas), éstas pueden, a su vez, inducir la formación de algunos factores como los glucocorticoides, interleuquinas 1 y 6, catecolaminas, interferones y lipopolisacáridos. En caso de excesivo consumo de cinc, éste se acumula en las metalotioneínas. Estas están presentes en casi todas las células. En algunos tejidos se identifican proteínas con alto contenido en cisteína que se activan con ingesta de cinc.¹²⁹

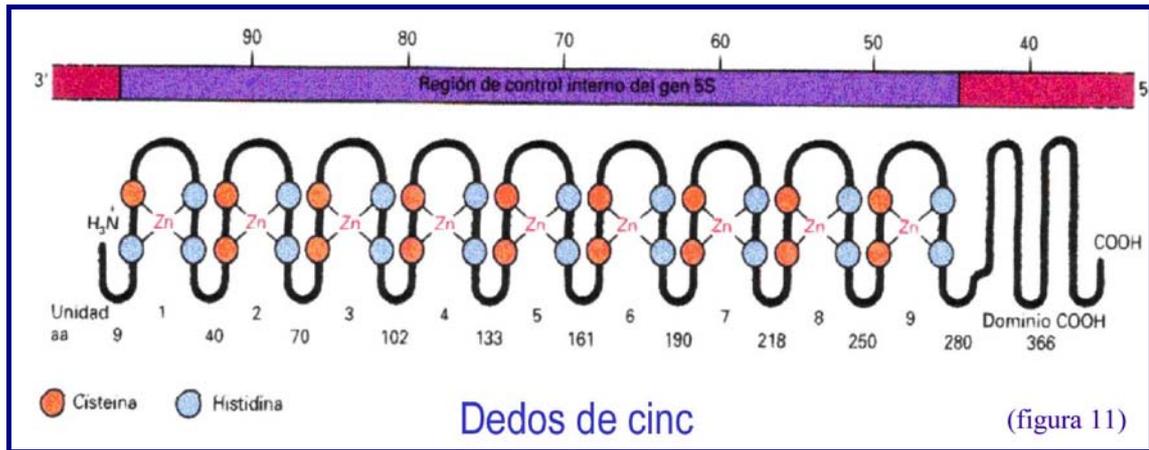
Toda actividad catalítica se caracteriza por la formación de un complejo entre catalizador y sustrato. El complejo que se forma facilita la transformación del sustrato debido a la disminución de la energía de activación, necesaria en toda reacción química.

Muchas proteínas enzimáticas son activadas por elementos minerales. La relación entre los elementos y las enzimas son variables: en los metaloenzimas, el metal es parte integrante de la molécula catalítica, lo mismo en las enzimas metalo-activas, pero el metal no forma parte de la molécula proteica.¹¹⁹

Para que se realice una buena absorción de proteínas, se necesita una fase de digestión intraluminal antes de su absorción en los enterocitos. La digestión intraluminal de las proteínas se realiza a través de los enzimas gástricos (pepsina) y pancreáticos (tripsina, quimotripsina, elastasa y carboxipeptidasa).

Esta digestión incompleta produce una mezcla de aminoácidos y pequeños péptidos de talla muy variable. La digestión de estos péptidos se realiza en el borde de los cilios de los enterocitos, que contienen numerosas peptidasas.¹³⁷

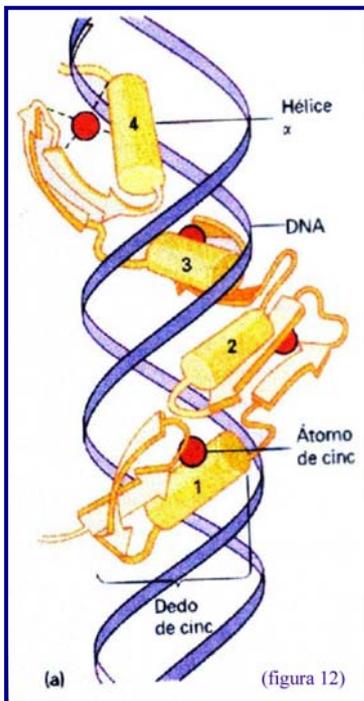
El cinc un ión intracelular que se concentra en mayor cantidad en el citosol o citoplasma, aunque también se puede encontrar en el núcleo, y es allí donde sirve de ensamblaje en la transcripción de las eucariotas. Los dedos de cinc contactan con la secuencia de DNA y la identifican. Todos los genes estructurales que codifican productos proteicos de la célula eucariota se transcriben a través de la polimerasa II. En la actualidad se conocen muchas proteínas con dedos de cinc, y se han estudiado las estructuras cristalinas de algunas que forman complejos con el ADN. Los dedos encajan en los surcos principales del ADN al igual que hacen las hélices en las proteínas. Esta proteína formada es un monómero, este se fija a la polimerasa y luego la RNA polimerasa y así esta puede transcribirse.^{18,19,103,137}



En esta gráfica, se representan los dedos de Zn que son cadenas de aminoácidos replegadas bajo la influencia de un átomo de zinc.²³² (Figura 11)

Los receptores de las hormonas tiroideas contienen estructuras de dedos de Zn semejantes a los receptores de las hormonas esteroideas, se ha especulado que la deficiencia de Zn, podría ser causada por la acción insuficiente de la hormona tiroidea.¹⁰³

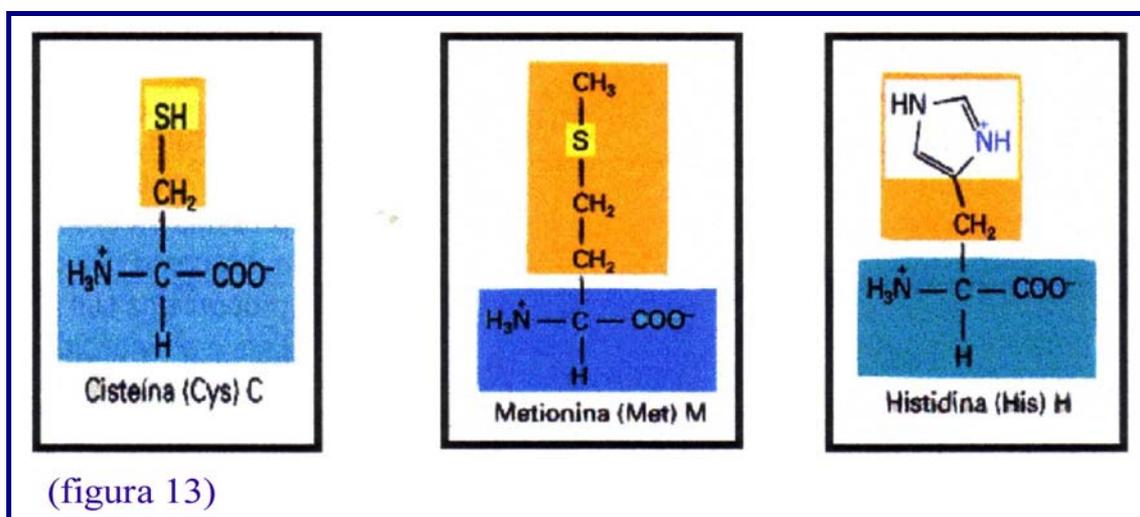
El cinc también es abundante en el núcleo de la célula, donde estabiliza el RNA y el DNA. No hay que olvidar la intervención de éste en la síntesis proteica, activando el DNA, la RNA polimerasa, la ARN sintetasa, la timidina-quinasa y la transcriptasa inversa. Autoriza la lectura del código genético y permite a los factores de transcripción de numerosos genes intercalarse en la doble hélice del ADN de las regiones complementarias, gracias a la estabilización de los puntos de reconocimiento llamados dedos de cinc. Estos factores son receptores de hormonas esteroideas y del ácido retinoico.⁶⁹



Estos MT del Zn tienen una función estructural importante en la conformación de las proteínas que se encuentran en el núcleo celular y tienen una función reguladora en la expresión génica. Los dedos de estas proteínas se aplicarán sobre la

hélice del DNA y obedecerán el mensaje transmitido por el ligando de dichas proteínas. El Zn se encuentra ligado a dos funciones tiol de las cisternas, es decir a dos cisteínas o a dos histidinas, según el tipo de proteína.^{35,140} (Figura 12)

La L-cisteína es un aminoácido que se encuentra en las proteínas y que ayuda al organismo a eliminar los metales pesados. Está presente en el alfa-queratina, que es la proteína principal presente en las uñas, piel y pelo. Ayuda a la producción de colágeno y mejora la textura y elasticidad de la piel. También protege al organismo de la radiación.^{71,75,142}



La cisteína es uno de los más potentes anti-radicales libres y trabaja en sinergia con el selenio y la vitamina E. Es un precursor de la glutatión y aumenta sus niveles en pulmones, riñones y médula ósea. Tiene efecto antiedad. (Figura 13)

Este aminoácido es obtenido por el ser humano o a través de la dieta o a través de la metionina, ya que la célula no lo acumula en forma de aminoácido libre, porque cuando esto ocurre se reduce de forma enzimática por la glutatión. Estos dos aminoácidos, cisteína y metionina, son los únicos dos que contienen azufre; y es la cisteína la encargada de aportarlo para la síntesis de metionina.^{71,75}

La cisteína acelera la producción del tripéptido glutatión y ayuda al mantenimiento de la glutatión peroxidasa, que es una enzima de vital importancia como antioxidante.

La glutatión es un tripéptido compuesto de L-cisteína, ácido glutámico y glicina y desempeña un gran papel como transportador del hidrógeno.

Sus funciones más importantes son proteger los lípidos de la membrana celular: colaborar en la síntesis de la glutatión peroxidasa y en la síntesis de la glutatión S-transferasa, neutralizar la acción de los radicales libres oxidativos, preservar el ADN y el ARN de posibles alteraciones genéticas y defender al organismo contra los radicales libres.

La mayor cantidad de glutatión se encuentra en el hígado, lugar donde desintoxica los componentes dañinos y los excreta por la bilis. Algo de glutatión pasa a sangre para proteger a los glóbulos rojos y blancos; se encuentra también en pulmones y tracto intestinal.

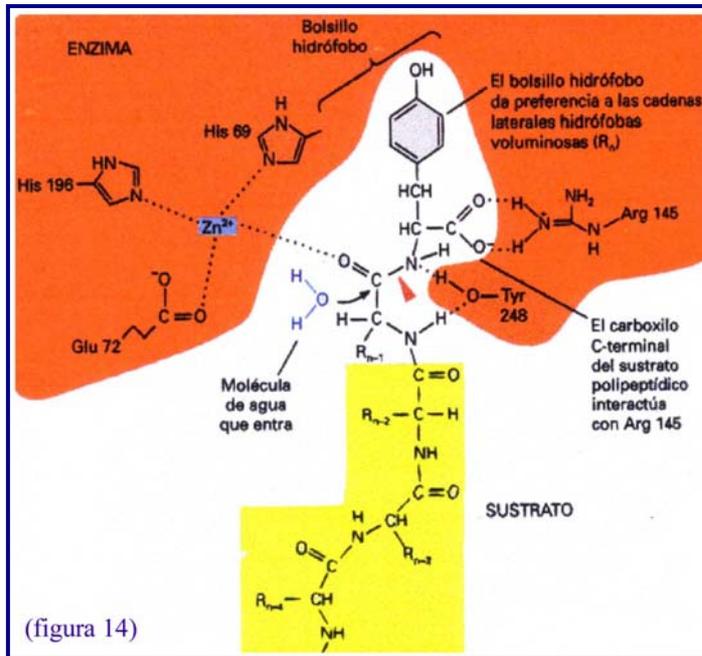
Existen muchas patologías en las que se observa un aumento de los productos oxidantes en plasma, independientemente de la actividad de los enzimas antioxidantes. Y debido a esta constatación se hicieron estudios sobre la peroxidación de las lipoproteínas ocasionadas por la deficiencia en cinc. Aunque a nivel experimental no se pueda repetir esa experiencia, se observó que, este aminoácido esencial, la glutatión, es importante pues participa en la rotura de las grasas y eso evita acumulaciones de grasa en el hígado y en las arterias; las cuales pueden provocar obstrucciones en el cerebro, corazón y/o riñones.¹⁰⁵

La metionina se clasifica como aminoácido esencial para los mamíferos, la cisteína como no esencial. En realidad, la ruta biosintética en los animales va de la metionina a la cisteína, por lo que si hay la cantidad adecuada de metionina, la cisteína no es esencial, ya que puede obtenerse a partir de la metionina, si se necesita.⁷²

4.1.3.1. Carboxipeptidasa A

Es una enzima que contiene un ión metálico de Zn y pertenece al grupo de las metaloenzimas. Este ión actúa como un coenzima confiriéndole una propiedad

hidrolítica, que no poseería si no lo tuviese. En la cadena respiratoria mitocondrial, localizada en la membrana mitocondrial interna, se encuentra en toda su extensión.



Otra enzima es la citocromo C oxidasa cuya composición presenta átomos de cobre, 3 grupos hemo en forma de citocromo (a) y citocromo (3) con sus correspondientes moléculas de hierro, cinc y magnesio. Esta enzima es la encargada de oxidar el citocromo (c).^{114,117} (Figura 14)

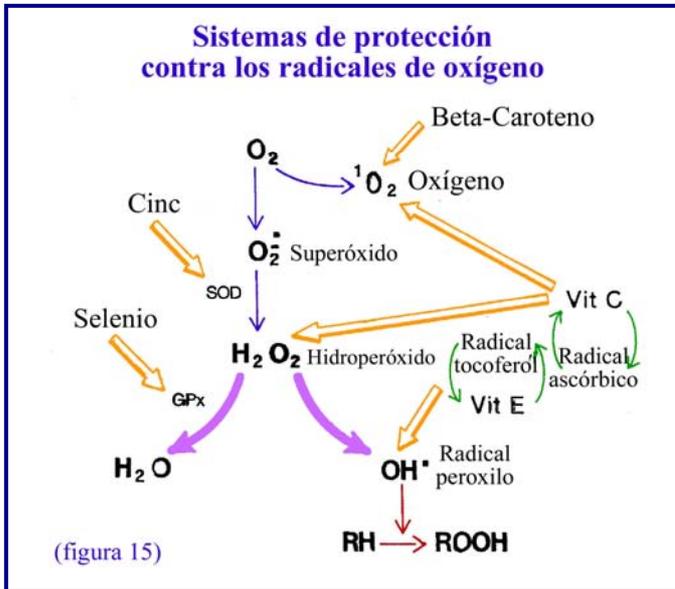
4.1.3.2. *Superóxido dismutasa*

La superóxido dismutasa es una familia de metaloenzimas que catalizan una dismutación. Está encargada de proteger el daño oxidativo, tóxico para la célula y su membrana.

Las especies tóxicas del oxígeno reaccionan con toda clase de macromoléculas celulares y las reacciones que experimentan se han involucrado en diversos estados patológicos; como el cáncer, diabetes, envejecimiento y otras patologías. Estas membranas sufren daños, que consisten en una oxidación de los lípidos de la membrana. La lesión oxidativa y la inactivación de las enzimas producen un envejecimiento celular.^{195,219,231}

De todas las oxidaciones, la más importante es la que se produce en el ADN, ya que incluye fenómenos letales y mutágenos. Normalmente los daños que sufren se reparan de manera eficiente, pero si los daños se acumulan en una cantidad superior a la capacidad de reparación aumentarán las patologías y los problemas que les acompañan.

Una forma de esta enzima es la encargada de solucionar estos problemas. Requiere Zn y Cu para que esté en activo. (Figura 15) Otras formas de esta enzima utilizan diferentes



metales. Esta enzima se encuentra en todas las células y es la que permitió descubrir la intervención de los radicales libres en la biología humana. Debe saberse que los radicales libres no son los únicos responsables de los problemas orgánicos, el origen de estos problemas es la acumulación de diversas toxinas en el organismo. Además de ejercer una acción muy eficaz, las

formas citoplasmáticas de la enzima son diméricas, y cada subunidad contiene un ión Cu y otro Zn, para posibilitar la eliminación celular de aniones superóxidos muy tóxicos para el organismo.^{195,231}

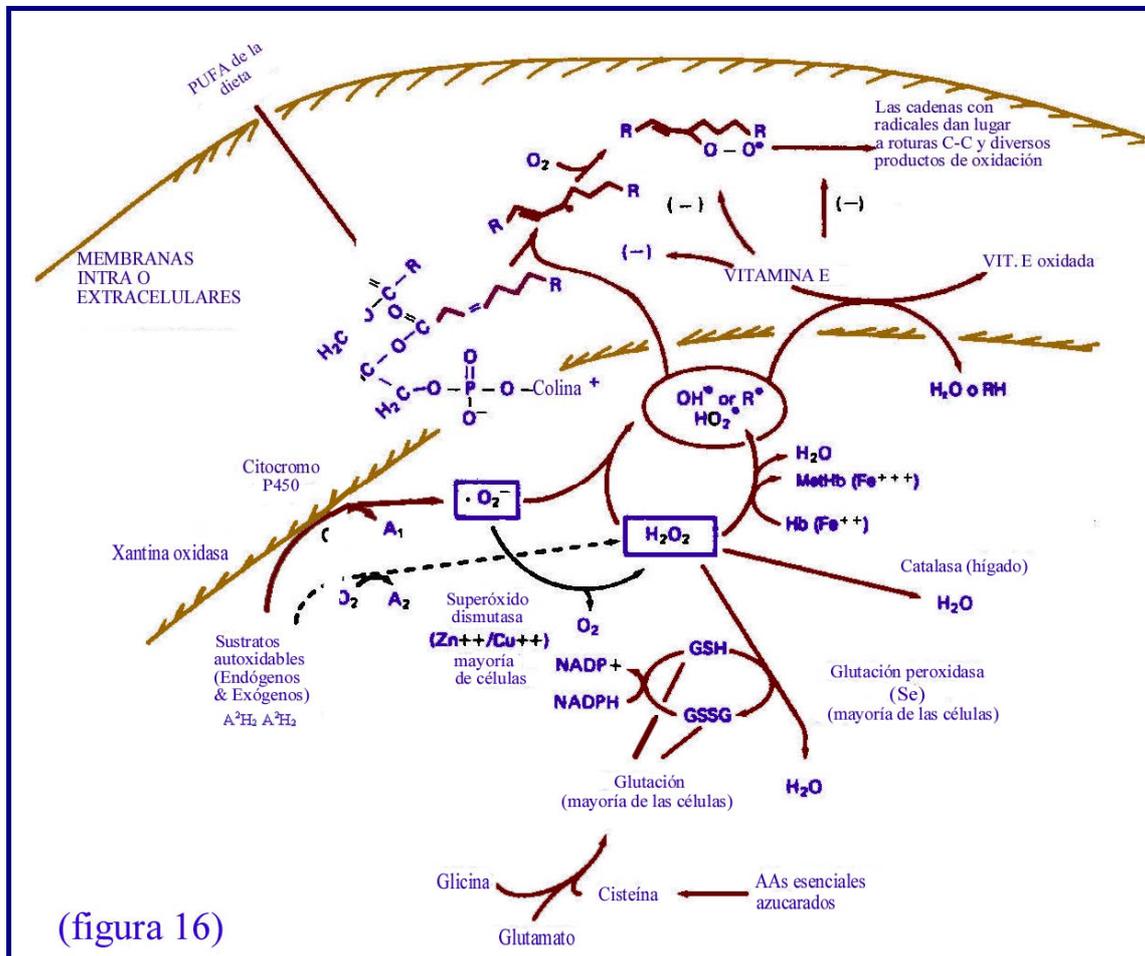
Los radicales libres son componentes muy inestables y reactivos, se producen en las mitocondrias, y participan en la fagocitosis y destrucción de las bacterias.

Por lo tanto, elevados niveles de iones en la SOD producen un efecto protector en la diabetes asociada a embriopatías. Esta enzima actúa como antioxidante y cataliza una dismutación (una reacción en la que dos moléculas de sustrato idénticas tienen destinos diferentes). En este caso una molécula se oxida y otra se reduce. Esta enzima contiene cobre y cinc y se encuentra en el citoplasma de las células; de las otras dos formas: una se encuentra en las bacterias y contiene manganeso y la otra está presente en las plantas y contiene hierro.²¹

En la DM se provoca una perturbación muy significativa sobre los iones superóxidos en los linfocitos y también en las células polimorfonucleares.

En el esquema siguiente, se observa el mecanismo de funcionamiento de los tocoferoles. Son los tocoferoles ubicados en las membranas y en las pequeñas gota de grasa de las células los que evitan el ataque oxidativo que pueden sufrir los ácidos grasos poliinsaturados y el colesterol.

Y por ello la función de la vitamina E evitará estos efectos adversos. Su proceso será: la oxidación y la posterior inutilización de ésta. En estudios in vivo en ratas se ha observado que los niveles bajos de Zn interaccionan con la vitamina E y las vitaminas liposolubles disminuyendo la absorción intestinal.¹⁸² (Figura 16)



(figura 16)

Se pone de relieve que el Zn es necesario para un normal funcionamiento de muchos enzimas en las reacciones de biosíntesis y degradación de proteínas, procesos de biosíntesis de ácidos nucleicos y de compuestos de tipo hemo, para el transporte del dióxido de carbono y en otras muchas reacciones. Los efectos más inmediatos se

manifiestan en el metabolismo, fisiología y mantenimiento de la piel, páncreas y órganos relacionados con la reproducción del varón.

4.1.3.3. Otras enzimas en las que interviene el Zn

Entre los oligoelementos el cinc ocupa un importante lugar, porque forma parte de la composición de ciertas enzimas: anhidrasa carbónica, carboxi-peptidasas, deshidrogenadas y fosfatasas alcalinas; todas ellas catalizan un número ilimitado de reacciones químicas. Se sabe que la diabetes se caracteriza por múltiples desarreglos bioquímicos y metabólicos. En este trabajo se puede la importancia de este oligoelemento.

El cinc se encuentra presente en varias enzimas o metaloenzimas, como se comenta en el párrafo anterior. Las más importantes en las que participa el Zn son: anhidrasa carbónica (1Zn/ PM), alcohol-deshidrogenasa (1Zn/PM), la carboxi-peptidasa del páncreas, tanto la A como la B (1Zn/PM), y la glutámico-deshidrogenasa.

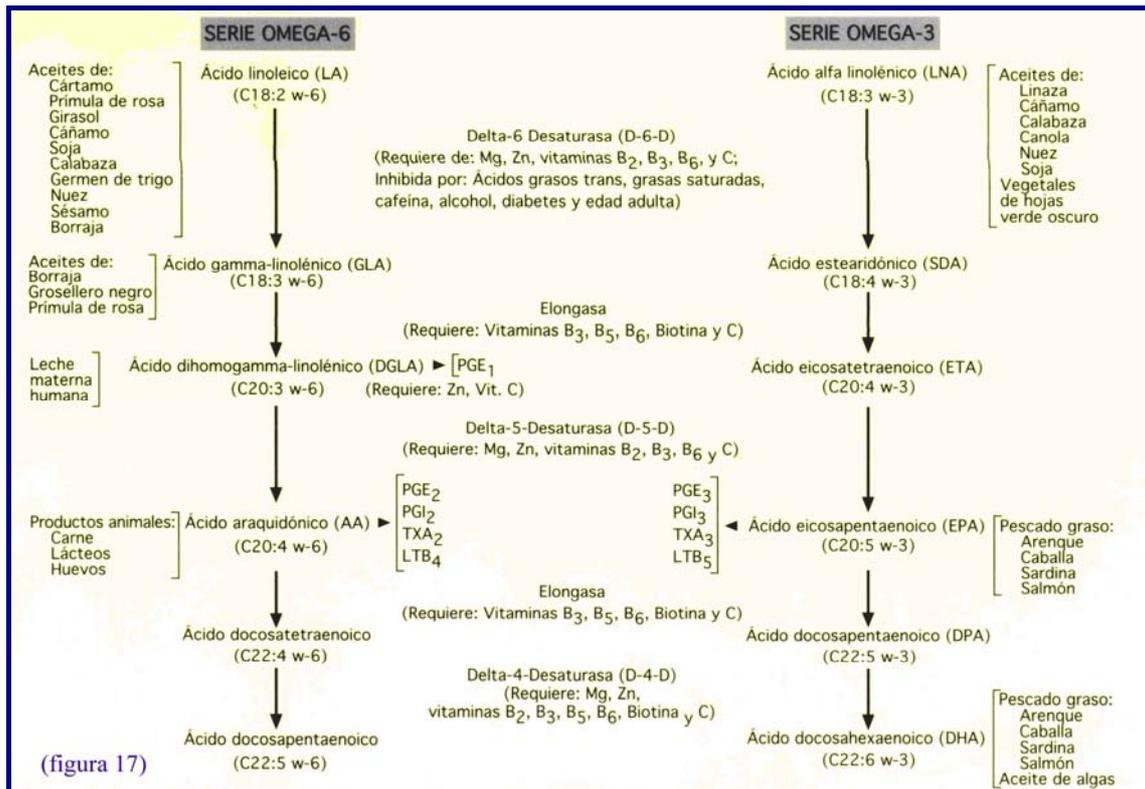
Otra enzima es la anhidrasa carbónica, que es una de las más abundantes en el organismo y es esencial para el mantenimiento del equilibrio ácido-base de los líquidos corporales. En cada molécula de enzima se aloja un ión Zn^{++} que se encuentra formando un quelato en el centro activo del enzima.

El cinc es también un cofactor esencial en la actividad de la hormona de crecimiento y de la fosfatasa alcalina ósea (enzima que interviene en la precipitación del fosfato cálcico en los huesos). También es un regulador de la actividad hipofisiaria.

El Zn también interviene no sólo en diversas rutas del metabolismo intermedio sino también forma parte de diferentes deshidrogenasas, que son enzimas que catalizan las oxidaciones metabólicas del sustrato y actúan en los mecanismos de desintoxicación corporal del alcohol etílico (comentado anteriormente) y en el metabolismo de la vitamina A. La retinal deshidrogenasa de la retina es una enzima esencial que actúa en el metabolismo de los pigmentos visuales que contienen vitamina A llamada trans-retinol, que junto con el NAD posibilita la conversión, por oxido-reducción, del retinol en

retinal y viceversa. Esta enzima de la retina también depende del Zn para llevar a cabo su acción catalítica oxireductora.

También incide directamente sobre la 5' nucleotidasa, que es un enzima cinc dependiente que interviene en la fragmentación de los nucleósidos en la célula. Esta enzima se utiliza también para la valoración del Zn en el plasma.



Es necesario tener en cuenta que la insulina actúa de diversas formas para estimular la síntesis de los ácidos grasos en las células de los animales. Uno de estos efectos consiste en permitir la entrada de glucosa celular. Este efecto aumenta el flujo a través de la glucólisis y la reacción de la piruvato deshidrogenasa, que proporciona acetyl-Coa para la síntesis de los ácidos grasos. También para el funcionamiento de las rutas de los ácidos grasos omega 6 y omega 3 es necesario el Zn como cofactor del enzima delta-6- desaturasa. Cito los omega 3 como factores esenciales para el buen funcionamiento físico y síquico, ya que muchos problemas de hiperactividad y de alteraciones de comportamiento se subsanan con estos ácidos grasos.(figura 17)

Tanto en la ruta del ácido alfa linoleico como en la del ácido alfa linolénico, para que pase a gamma linolénico y a ácido estearidónico, se necesita como coenzima de la alfa 6 desaturasa el Zn, Mg, vit. B₂, B₃ B₆ y C. Pero el Zn sigue siendo un cofactor en las dos rutas para el enzima delta-5-desaturasa y delta-4-desaturasa.

La insulina también activa el complejo piruvato-deshidrogenasa. El mecanismo de este efecto de la insulina puede comportar incremento de las concentraciones de Ca²⁺, que estimulan la piruvato deshidrogenasa fosfatasa.^{61,117}

Los aportes en ácidos grasos en los países desarrollados aparecen desequilibrados por un exceso de ácidos grasos saturados, ácidos grasos trans, ácido linoleico y un aporte insuficiente de ácidos grasos monoinsaturados.

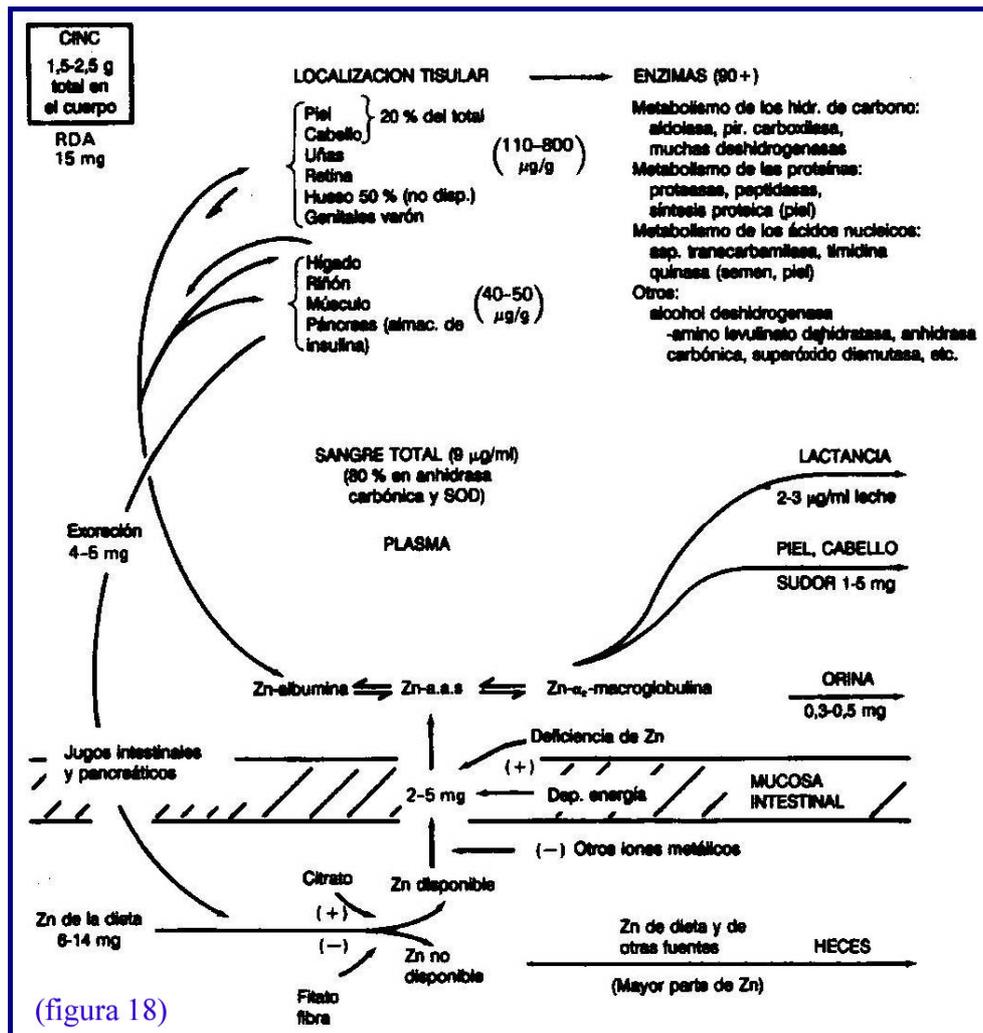
La peroxidación lipídica en los diabéticos insulino-dependientes produce muy tempranamente lesiones degenerativas en la retina como la retinopatía. Si se proporciona Zn y otros oligoelementos como Se y Cu, se subsana este déficit y los pacientes tendrán unas enzimas antioxidantes con los cofactores necesarios, que les proporcionarán un efecto de protección nada despreciable, complementario y no interferente con otra medicación.

4.2. DISTRIBUCIÓN CORPORAL DEL CINCO EN EL ORGANISMO

El cinc es un elemento traza ampliamente distribuido por todas las células y tejidos tanto en seres humanos como en animales

El 65% de este elemento se encuentra concentrado en los músculos y el 20% en los huesos. Éste está presente en todas las células, glándulas suprarrenales, piel, ciertas partes del cerebro, páncreas, membranas del ojo, próstata y esperma. Y este es muy necesario para cientos de procesos enzimáticos vitales en el organismo.

Si observamos la figura 18, el Zn llega a ser un factor relevante para el buen funcionamiento de muchas enzimas directamente implicadas en reacciones de los hidratos de carbono, reacciones de biosíntesis, degradación de las proteínas y procesos de síntesis de ácidos nucleicos.



El cinc, junto con el calcio, hierro y cobre, es uno de los metales que se encuentra en mayor cantidad en la composición de nuestro cuerpo. Hay cantidades notables en el cerebro de los vertebrados. Este elemento se puede poner de manifiesto a través de métodos histoquímicos.²⁰⁰ (figura 18)

El trabajo que se realizó dio como resultado la información siguiente: el cinc esta presente en las terminaciones nerviosas (botones simpáticos). Fue Perez-Clausell-Danscher, quien explicó y definió en 1985 que estas terminaciones ricas en cinc son abundantes en la corteza cerebral, en el núcleo estriado, en la amígdala y el septum. Se consideran terminaciones excitadoras que utilizan el glutamato como neurotransmisor.^{172,192}

4.3. ABSORCIÓN DEL CINC

El balance del cinc se mantiene mediante la velocidad de absorción y de excreción desde y hacia el intestino. La absorción de Zn depende del mecanismo homeostático y este es afectado por un lado por la ingesta de Zn en la dieta y por otro lado, la presencia de sustancias que interfieran.⁷⁵

Después de consumir Zn en una comida, el índice sérico se eleva y después los niveles de Zn responden a la dosis ingeridas. Una dieta rica en proteínas favorece la absorción del Zn, ya que forma quelatos que permiten mejorar su absorción. En la absorción puede haber ciertos trastornos que vienen relacionados con distintos problemas intestinales; la enfermedad de Crohn o la insuficiencia pancreática, podrían ser dos ejemplos.¹⁰³

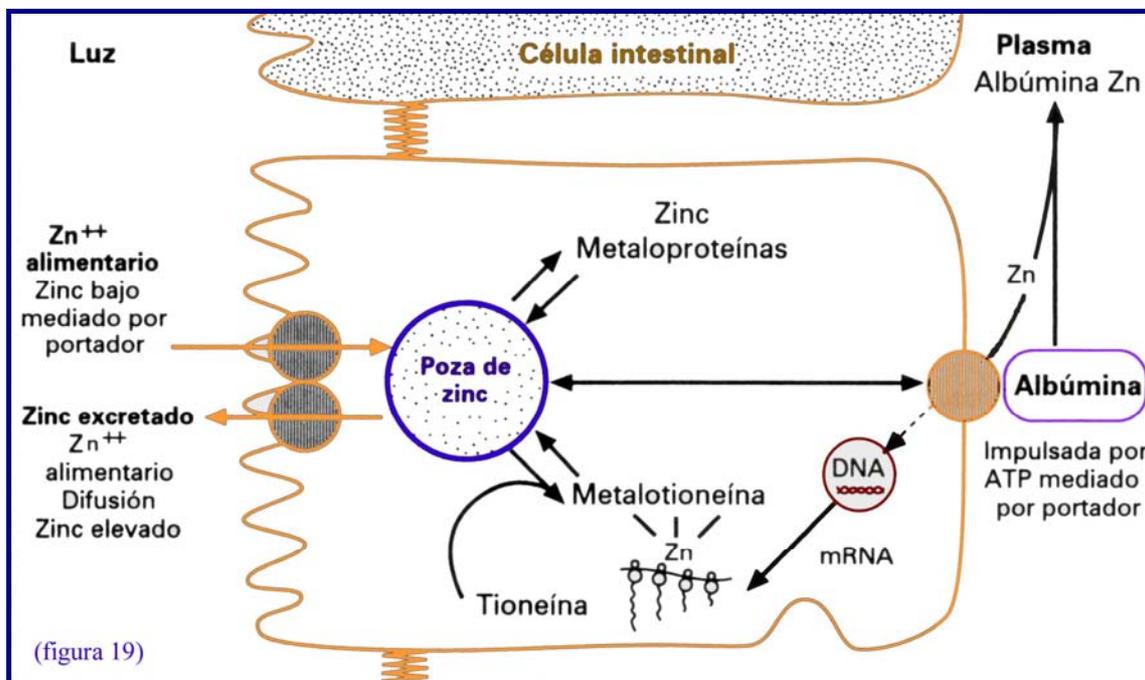
Pero además del cinc que obtenemos a través de la dieta, en el tracto gastrointestinal se pueden contabilizar diariamente de 4 a 5 mg del catión, procedente del material proteolítico del páncreas, en menor cantidad en el jugo biliar, en la secreción sudoral, con la pérdida de cabello, en la descamación de la piel y por la vía urinaria. En conclusión, podemos decir que en condiciones favorables el organismo absorbe de un 20 % a un 30% del cinc presente en los alimentos. Por ejemplo en: ostras, carnes, nueces, legumbres y cereales. El organismo necesita poca cantidad, pero su aporte es esencial.^{208,209}

Parte de este cinc se reabsorbe, pero gran parte es excretado por las heces; de hecho, la vía pancreática es el conducto de excreción de cinc más importante. Pero el cinc, antes de poder ser absorbido en el intestino, compite con otros iones como cobre, cromo y hierro. Problema que hay que tener en cuenta a la hora de proporcionar suplementación al paciente.

La absorción se realiza por transporte activo acelerado por el citrato. Una vez el cinc se transfiere desde los enterocitos al plasma, éste se fija a diferentes sistemas transformadores.

La mayor parte de la absorción se realiza a través de la albúmina, que es el transportador plasmático más importante, aunque también se transporta mediante la transferrina y la $\alpha 2$ macroglobulina. La mayor parte del cinc en sangre se encuentra en los eritrocitos y leucocitos, y es metabólicamente activo y fluctúa en función de la baja ingesta y de otros factores, como lesiones o inflamación. Los niveles plasmáticos caen un 50% en respuesta a las lesiones en fase aguda.

Cuando se administra cinc por vía intravenosa, cerca del 10% de la dosis aparece en el intestino a los 30 minutos. La concentración sérica disminuye si la ingesta se ha realizado sin cinc, quizás, debido a que el páncreas lo retira de la circulación para producir las metaloenzimas que se requieren para la digestión y la absorción.

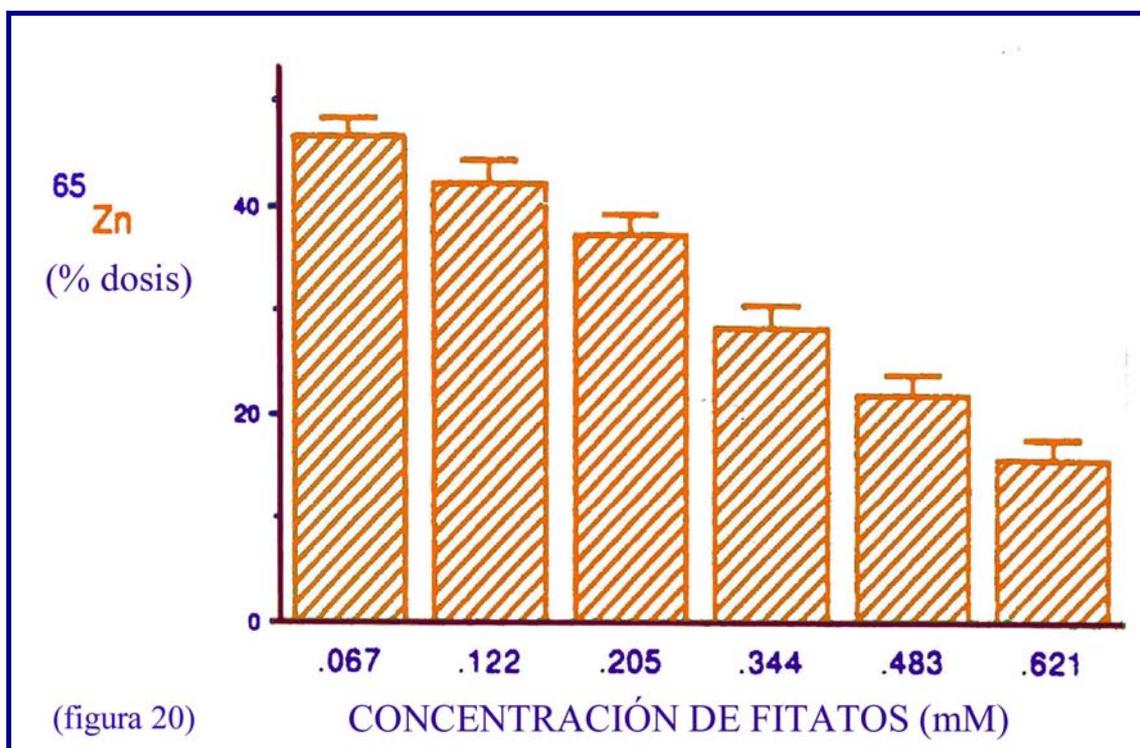


El transporte de Zn en enfermos de hepatitis se modifica, ya que el cinc en vez de transportarse a través de macroglobulinas se une a microligandos aminoacídicos, tales como la histidina. Estos son suficientemente pequeños como para filtrarse en el glomérulo, por eso se pierde gran cantidad de Zn por vía urinaria. Pero en caso de infecciones, la pérdida no es todo lo grave que pudiera parecer, pues se distribuye rápida y cuantitativamente por el organismo.^{94,108,110,117,127,134} (Figura 19)

Las concentraciones de Zn empiezan a disminuir a las pocas horas de iniciarse un proceso infeccioso bacteriano o viral. Reduciéndose muchas veces a la mitad de su valor. Se cree que la reducción plasmática de este catión se debe a un mayor transporte hacia la víscera hepática, donde se acelera el proceso de síntesis de la metalotioneína, proteína que se une al Zn y que secuestra al catión en el interior de los hepatocitos. Esto permite que los fagocitos asuman su trabajo con mayor facilidad en el plasma sanguíneo.^{128,129,132,137}

Las proteínas animales son ricas en histidina y cisteína, y favorecen la absorción alimentaria de cinc; sobre todo, con la proteína de soja (sola o mezclada con carne). El vino tinto de mesa también aumenta esta absorción.

También se sabe que la absorción del cinc se realiza mejor a partir de la leche humana que de la de vaca.^{163,181} Por lo que actualmente en el 2005 han salido al mercado leches de sustitución a la materna, adaptadas a los distintos meses de vida y con el consiguiente cambio cuantitativo de lípidos, vitaminas y minerales. Esto permite una mejor adaptación a la nutrición del bebé, aportándole nutrientes similares a los que se obtienen con la lactancia materna.^{7,14,133,156,181,217}



Diversos estudios hacen referencia a la relación que se establece entre la carencia de lactancia materna y la predisposición a la diabetes.

En cuanto a la absorción del cinc, las proteínas vegetales ricas en fitatos limitan su absorción. El ácido fítico es abundante en los cereales, y los taninos en las hojas de té y ciertas plantas forrajeras. Por esta razón damos importancia a la explicación de los pasos metabólicos en los que el cinc como cofactor; no sólo es suficiente que la ingesta tenga este oligoelemento en la cantidad necesaria, sino que además es necesario que el cuerpo lo pueda utilizar correctamente.

La metalotioneína es la proteína más abundante que contiene cinc y no es enzimática. Esta proteína de bajo peso molecular es rica en cisteína y excepcionalmente rica en metales, entre los que se encuentra el cinc y en menores cantidades cobre, hierro, cadmio y mercurio. La concentración de estos metales nos indica que es capaz de captar también metales pesados y tóxicos; y desintoxicar al organismo de estos.^{140,148} (Figura 20)

Otra acción del cinc consiste en estimular la producción de linfocitos “T”, siendo su papel relevante en el funcionamiento inmunitario.^{146,165}

También es digno de mención el trabajo desarrollado por el hígado, es el órgano de reserva, de distribución y de eliminación más importante. Aunque también el cinc se encuentra en riñones, tejido óseo, tejido muscular, retina, próstata, gónadas, piel y anexos.^{197,206}

4.4. ASOCIACIONES COMPATIBLES, COMPLEMENTARIAS Y SINERGIAS.

Los metales pueden hacer asociaciones que son compatibles y se potencian y dan origen a grandes beneficios y de buenos resultados.

El cinc y los folatos, son ejemplos en los que se produce una sinergia.

Con la ingesta de ácido fólico a dosis moderadas, se asegura la absorción de Zn. El cinc es necesario para la buena absorción de los folatos.^{61,182}

El cinc aumenta su concentración en presencia de ácido cítrico y aminoácidos.¹⁹²

4.5. ASOCIACIONES INCOMPATIBLES Y ANTAGONISTAS

La alimentación aporta numerosos constituyentes pudiendo interferir de forma favorable o desfavorable en la absorción de un oligoelemento.

Las interacciones entre los diferentes elementos minerales pueden jugar un rol nutricional importante; porque un desequilibrio en las concentraciones de dos o más elementos en la dieta puede modificar la cantidad efectiva biodisponible de uno de estos elementos^{38,65,66,72}

Los ejemplos más claros son el hierro y el cinc; estos son incompatibles en cuanto a su absorción digestiva. La inhibición de la absorción del cinc por el hierro y la dependencia existente a nivel cuantitativo de estos dos minerales y de su absorción durante la ingesta, son dos factores que impiden una administración conjunta. Este fenómeno se observa con las sales de cinc inorgánicas y el hierro no hemínico. La competición de estos dos minerales es intraluminal, ya que el cinc puede disminuir la absorción intestinal de hierro y su almacenamiento.^{81,104,128,129}

Una suplementación de hierro puede igualmente afectar la tasa de cinc después de un tiempo de suplementación. Además de ello, el hierro puede tener un efecto deletéreo en la mujer embarazada.

También el exceso de ácido fólico en la alimentación producirá una disminución de concentración de Zn; por ello hay que tener en cuenta este fenómeno.¹²¹

El cinc puede ser sustituido por el cobalto según su afinidad. Su estabilidad variará según el pH. Su acción será diversificada y su función dependerá de la enzima en la que actúe;

La deficiencia de Zn se encuentra en el mundo entero y sobre todo en las regiones en que se nutren preferentemente de proteínas de origen vegetal (cereales) o alimentación vegetariana.^{180,184,199}

Por otra parte hay estudios que indican que la fibra alimentaria, la contaminación atmosférica, el alcohol y la caseína disminuyen las concentraciones de Zn.

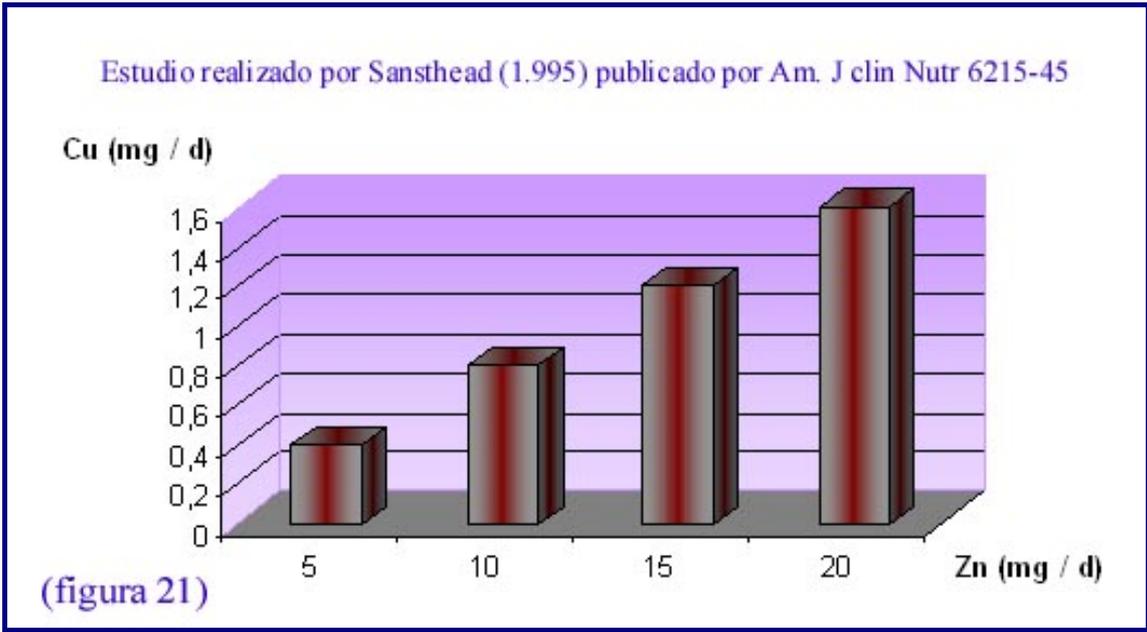
La exposición a la contaminación ambiental produce una disminución de ciertos nutrientes que se movilizan hacia las células de los tejidos que sufren la agresión, en particular las vitaminas anti-oxidantes y los aminoácidos azufrados precursores del glutathione. La atmósfera contaminada está cargada de plomo, procedente de distintas fuentes como los vehículos, pinturas, alimentos, agua del grifo, tuberías, calentadores y algunos medicamentos como la D-penicilina. La presencia de plomo en el organismo produce interferencias con el Zn.^{28,166}

En las operaciones quirúrgicas, tanto menores como mayores, se incrementan las necesidades de ciertos aminoácidos como la L-glutamina, la vitamina A y el Zn; también el magnesio, como ocurriría en toda situación estresante.

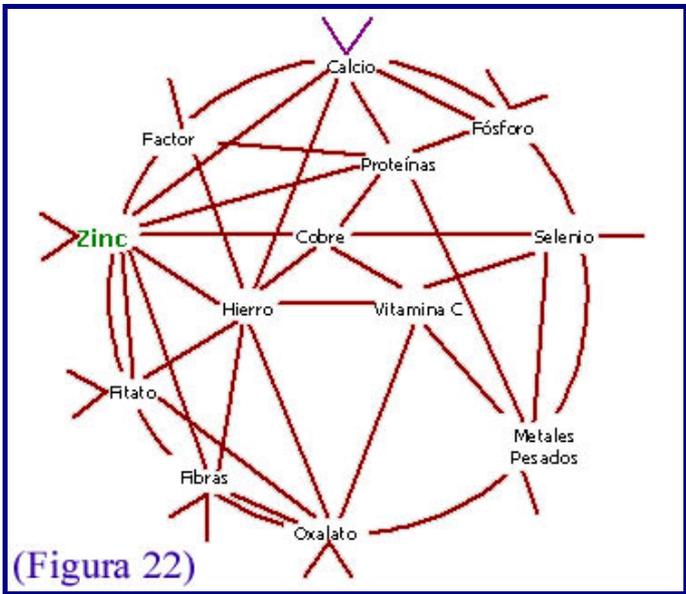
Una suplementación de cinc puede afectar la tasa de hierro y de cobre, situación que debe ser valorada ante la aportación de cualquier elemento.²²³

En la actualidad se ha puesto en duda y no queda claro si la contribución del cinc al desarrollo de patologías de hipercolesterolemias en sujetos deficientes en cobre, es debida a la competencia que se establece en la absorción intestinal entre ambos iones.

Otra asociación que inhibe su absorción es el exceso de calcio. Por otro lado, con el cobre entra en competición o antagonismo. De igual modo, existen interacciones también con el cobalto; éste último, moviliza las reservas hepáticas de Zn e inhibe su utilización. (Figura 21)



En las metaloproteínas que contienen cinc, se desplaza el cobalto y se retiene su actividad; ya que el cobalto se integra en los enzimas cinc nativos, tales como fosfatasa alcalinas, carboxi-peptidasas y anhidrasas carbónicas.



En este esquema, se observan las interacciones del cinc con otras sustancias, metales y oligoelementos y se aprecian las compatibilidades y las incompatibilidades entre los distintos minerales, vitaminas, fitatos, oxalatos, proteínas, calcio, etc.... El

conocimiento de estas interacciones en profundidad, nos permite suplementar obteniendo la máxima biodisponibilidad de cada uno de ellos.^{6,7, 207,208} (Figura 22)

4.6. IDENTIFICACIÓN DE CARENCIAS, DEFICIENCIAS Y SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es fácil encontrar personas con deficiencias de cinc, ya que este catión no se acumula. Esta carencia puede estar causada por diferentes factores ya explicados con anterioridad.

Las deficiencias de cinc se traducen en manifestaciones fisiopatológicas muy amplias y significativas.²⁰⁹

Se pueden ver a través de signos *biológicos, clínicos y marcadores*:

Son signos biológicos cuando:

- El valor del Zn plasmático < 10,7 $\mu\text{mol/l}$ (deficiencia leve), < 6 a 7 $\mu\text{mol/l}$ (carencias profundas)
- El valor del Zn en orina es de 500 a 800 ppb
- El marcador biológico (no muy fiable) es (timulina, fosfatasas alcalinas...)
- Hay modificación de marcadores de la inmunidad por mediación celular (IL1, IL2, perturbación de los linfocitos T, bajada de la fagocitosis).

Los signos clínicos son:

- Cutáneos
- Neurosensoriales
- Digestivos
- Hormonales
- Inmunológicos.

Pueden aparecer carencias severas, que son más difíciles de identificar, pero no por ello menos reales en casos de hiperalimentación parenteral a largo plazo, acrodermatitis enteropática y pacientes tratados con D- Penicilamina. En estos casos se verá un cuadro siguiente: diarrea, lesiones cutáneas (ojos, boca, nariz, perianales y

genitales), hiperqueratosis, retraso en la cicatrización, problemas de la visión, lesiones oculares, problemas de maduración sexual, hipogonadismo, susceptibilidad a las infecciones, alopecia, problemas de calcificación, anorexia, retraso del crecimiento, impotencia y problemas del comportamiento.^{217,221,233}

Los *marcadores* son:

- Plasmáticos
- Eritrocitarios
- Leucocitos
- Enzimas con Zn
- Proteínas de la nutrición

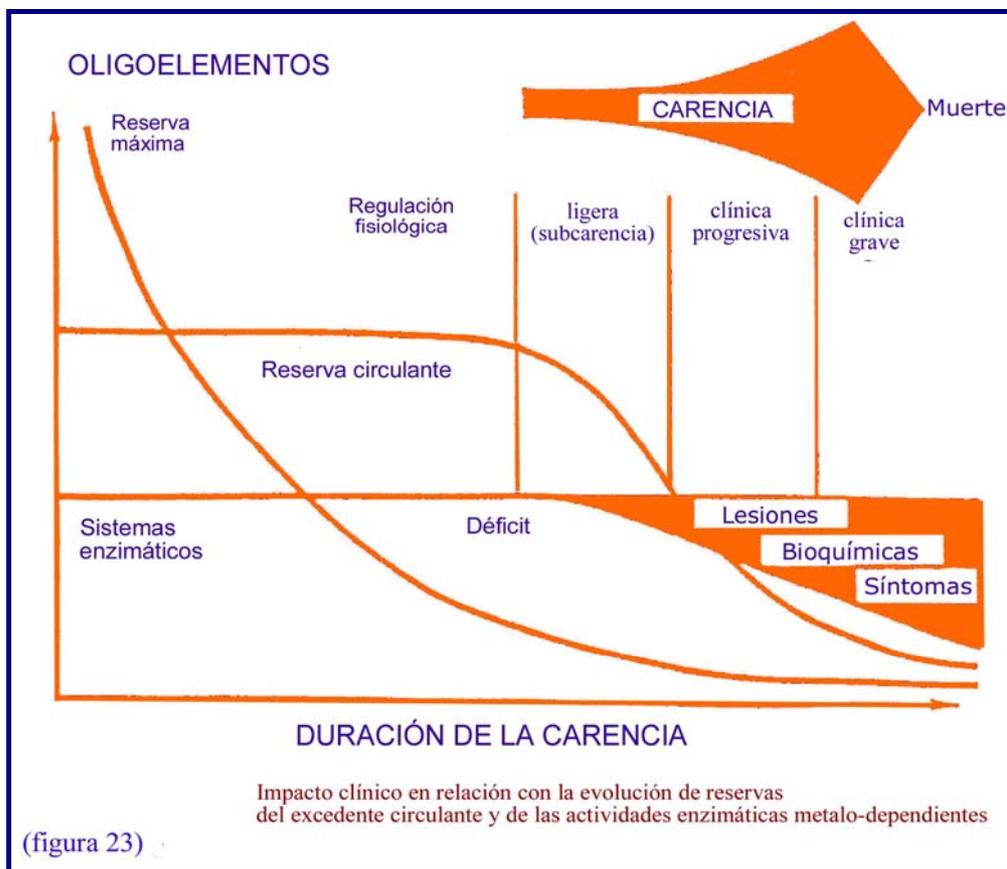
Estas deficiencias y carencias se pueden hacer efectivas en el hombre a través de dos vías:

- Por una mala absorción o déficit de utilización.
- Debido a déficit de aportes o deficiencias en la alimentación por:
 - ✓ competición con otros metales
 - ✓ una mayor excreción por vía urinaria en la inanición y en pacientes con nefrosis, diabetes, alcoholismo, cirrosis hepática y porfiria. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de aminoácidos, específicamente cisteína e histidina y otros metabolitos pueden tener cierta función para determinar pérdidas de cinc en estos pacientes
 - ✓ aumento de las necesidades

Las deficiencias y excesos nutricionales son fenómenos progresivos. Dentro de los límites sanos de la ingesta, al parecer, los mecanismos homeostáticos del organismo utilizan con igual eficacia los nutrientes, sin ninguna ventaja detectable con un nivel particular de ingestión de alimentos. Conforme surgen las deficiencias o las sobrecargas nutricionales se hacen adaptaciones para alcanzar un nuevo estado de equilibrio, sin pérdida notable de la función fisiológica. Pero al desviarse cada vez más la ingesta de los límites deseados, el organismo va haciendo una adaptación al aporte de

nutrientes disminuyendo los niveles funcionales. Así, el estado nutricional de una persona se conocerá en función de la presencia o ausencia de tales adaptaciones.

Hay una enfermedad hereditaria, que se ha comentado con anterioridad, producida por deficiencia de Zn, ésta es la acrodermatitis enteropática. Ofrece un modelo excelente para entender el papel del Zn en la inmunidad. En esta enfermedad el número de células T se reduce, la función leucocitaria se altera significativamente y los niveles de hormona tiroidea disminuyen. Todos estos efectos son reversibles con una administración y absorción adecuada de Zn.^{4,13,26,29,33}



En la gráfica (Figura 23), se observa con claridad la relación entre las actividades enzimáticas metalodependientes y el impacto clínico que se produce en las reservas y su evolución.

Primero se observa una deficiencia en la producción de los sistemas enzimáticos con actividad enzimática metalodependiente, cuando disminuye la cantidad de este oligoelemento, aparece una progresiva carencia con lesiones, alteraciones bioquímicas y

síntomas que ya se observan en clínica con una progresión desde un problema leve hasta un problema grave.^{34,35,39,45}

Como ya se sabe y se dijo anteriormente, la carencia de cinc tiene efecto sobre las funciones inmunitarias produciéndose:

- ⇒ Involución del timo
- ⇒ Disminución de los timocitos intratímicos
- ⇒ Disminución de la hipersensibilidad retardada
- ⇒ Descenso de los linfocitos circulantes y del número de células
- ⇒ Disminución de la agregación plaquetaria
- ⇒ Inducción de la liberación de histamina en los mastocitos
- ⇒ Modificación de la producción de insulina
- ⇒ Disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina ósea, enlenteciendo la mineralización
- ⇒ Pérdidas de memoria
- ⇒ Alteraciones de mecanismos de inhibición celular
- ⇒ Disminución del apetito y del gusto.

Esto mismo es aplicable a cualquier oligoelemento, la diferencia residirá en los síntomas manifestados, que variarán dependiendo del oligoelemento que falte.

4.7. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS DEL CINC EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE POBLACIÓN

Esta necesidad varía en función de diversos parámetros. Hay ciertas condiciones fisiopatológicas como las enfermedades, puntuales o crónicas, como las etapas de crecimiento, en las que el riesgo de sufrir una carencia es mayor. Ya que, en esas situaciones sino se reciben los aportes requeridos pueden alterarse las condiciones fisiológicas.^{65,66}

Las necesidades diarias en el adulto son: en el hombre de 10-15 mg, en la mujer de 12 mg y aunque puede llegar hasta 20 mg en períodos específicos (embarazo), en el niño los requerimientos son 5 mg en el primer año de vida, y después se van adecuando a su edad hasta la adultez, siguiendo las recomendaciones de la RDA de 1989.

De la cantidad ingerida, aproximadamente sólo el 20 - 30%, equivalente a 2,5 mg, se absorbe por el tracto gastrointestinal. La cantidad del catión que se absorbe en el intestino está en relación directa con las necesidades corporales del elemento, es decir si la reserva de cinc es baja se transportará más cinc a través de la mucosa intestinal. Otro factor que influirá, en la absorción de este catión, aunque no sea determinante, es su biodisponibilidad en la dieta.

CUADRO 7-10. Requerimientos dietéticos recomendados para el cinc*

<i>Edad (años)</i>	<i>RDA (mg)</i>
<i>Lactantes</i>	
0.0-0.5	5
0.5-1.0	5
<i>Niños</i>	
1-3	10
4-6	10
7-10	10
<i>Hombres</i>	
11-14	15
15-18	15
19-24	15
25-50	15
51 +	15
<i>Mujeres</i>	
11-14	12
15-18	12
19-24	12
25-50	12
51 +	12
Embarazo	15
Lactancia	
Primeros seis meses	19
Segundos seis meses	16

* Reimpreso con permiso de Recommended Dietary Allowances, 10a. ed. © 1989 por the National Academy of Sciences. Publicado por National Academy Press, Washington, D.C.

(figura 24)

A partir de los resultados del trabajo realizado por Europa “SUVIMAX” se observa la importancia del aporte de vitaminas y oligoelementos, este trabajo nos permite constatar que un aporte adecuado de vitaminas y minerales puede reducir la incidencia de cánceres y la mortalidad en un occidental, teniendo en cuenta que las dosis utilizadas fueron de tipo nutricional.^{102,216}

Los estudios metabólicos de adultos sanos indican que se logra un balance positivo de

cinc con ingestas de 112,5 mg/ día a partir de una dieta mixta, basada en una eficiencia de absorción del 20% .^{62,78,} (Figura 24)

También se observa una diferencia para cubrir las necesidades de este elemento respecto al sexo, esto se ha observado en estudios realizados en E.E.U.U., que podría ser debida a las diferencias del consumo energético en las ingestas entre el hombre y la mujer.^{81,88,112}

Muy al contrario de lo que podemos pensar, la alimentación moderna, abundante y en exceso de ciertos nutrientes y deficiente de otros, representa uno de los principales factores de riesgo de la carencia en oligoelementos. El refinamiento de los alimentos elimina o reduce muchos componentes esenciales. Hay un declive de la calidad biológica y nutricional de los productos alimentarios, lo que hace que estos sean artificiales y no naturales.^{99,107,110,111}

Los cultivos con abonos químicos y productos antiparasitarios, uso de herbicidas y pesticidas, las técnicas de extracción, concentración y refinamiento de los alimentos, la esterilización térmica y por rayos gamma, rompen el equilibrio entre diversos componentes alimentarios y conducen a un empobrecimiento de los factores vitales: vitaminas, oligoelementos, aminoácidos, ácidos grasos...

El aporte de alimentos envasados en latas, botes, bolsas, con aditivos químicos, conservantes provoca un aumento de las necesidades de este elemento. Además, la preparación y la composición de los alimentos puede provocarse quelación de metales y oligoelementos, y esto produce una pérdida de su disponibilidad en el organismo. La consecuencia es una inactivación parcial o total de la actividad enzimática, ésta producirá un bloqueo metabólico específico, con posibilidad de reacciones en cadena o cruzadas.

Por lo tanto, una alimentación natural o integral aportaría en un individuo sano lo necesario para conseguir su equilibrio corporal. Este objetivo es muy difícil de conseguir cuando alguno de los sectores de la población requiere más aporte y se alimenta peor. Los ancianos son los más deficientes. Esta carencia viene asociada a un deterioro del gusto, que se produce a esta edad, y a un descenso de la función inmunológica, o bien al contrario, debido a una deficiencia de Zn, que permite biologizar estas alteraciones.^{51,127,198,200,215}

Los individuos que siguen dietas macrobióticas tienen un consumo de cinc especialmente bajo. Pero en diversos estudios realizados en grupos de ovolactovegetarianos se ha constatado que tienen los mismos niveles que los omnívoros, quizás porque su alimentación siendo más natural evita un desgaste innecesario.¹⁰⁷

Este oligoelemento se encuentra en la naturaleza en diferentes formas químicas. De todos los ensayos realizados sobre las formas se concluyó que, aquellos compuestos que eran más semejantes a los de la naturaleza, o sea aquéllos que estaban combinados con una sustancia orgánica, se absorbían mejor. Se verificó que según la vía de administración también variaba la calidad de la absorción.¹²¹

Pero no siempre esto funciona así. Existen diversas situaciones a las que se puede asociar una carencia:

- Aporte insuficiente de cinc
 - Debido a una malnutrición o a un aumento de las necesidades en ciertas condiciones particulares.

- Malnutrición y desnutrición
 - Crecimiento
 - Embarazo y Lactancia
 - Actividad física
 - Tercera edad

- Estados patológicos :
 - Enfermedades inflamatorias repetitivas
 - Enfermedades cardiovasculares
 - Procesos degenerativos
 - Manifestaciones alérgicas
 - Neoplasias

- Situaciones de riesgo carencial:

Alcoholismo

Tabaquismo

Estrés

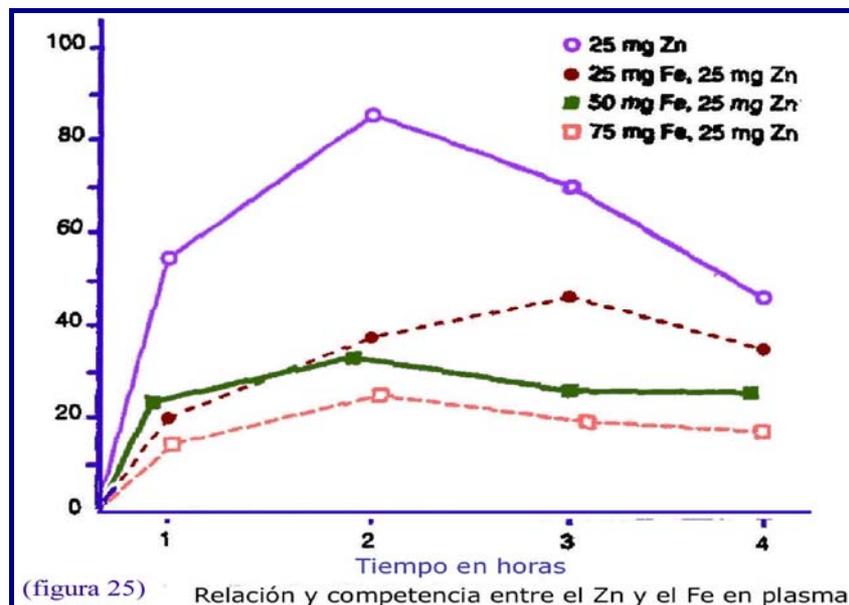
Contaminación del entorno

✓ Absorción insuficiente

- Mala absorción
- Problemas gastrointestinales
- Nutrición parenteral prolongada

✓ Bloqueo metabólico

El principal mecanismo de carencia es la quelación. Consiste en la captación de un mineral por una molécula orgánica que le impide la actividad enzimática. Estos mecanismos se nos pueden presentar cuando aplicamos algunos tratamientos a pacientes con:



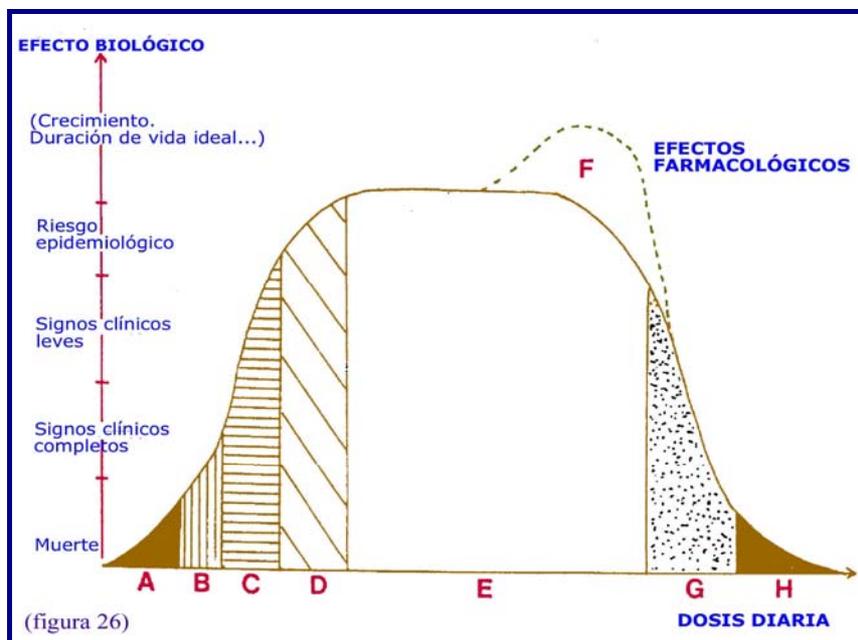
- Alimentación artificial, lactancia artificial, alimentos homogenizados, conservadores, sustancias tóxicas en las aguas. En esta gráfica se observa una competencia entre el Zn y el Fe, que hay que tenerla en cuenta a la hora de aportar este elemento. También se

ve con claridad la competencia entre el cinc y el hierro en función de las cantidades aportadas (Figura 25).

- Tratamientos farmacológicos (antibióticos, estrógenos...).
- En casos de contaminación del entorno se puede aumentar la deficiencia de este elemento (compuestos azufrados, oxidantes, hidrocarburos, metales tóxicos...)

En estas situaciones necesitamos un mayor aporte de Zn para poder eliminar esas sustancias. Ese cinc será utilizado por los enzimas Zn dependientes para realizar la desintoxicación fisiológica de estas sustancias.

En la (figura 26), puede observarse la curva que fue definida por Gabriel-Bertrand en 1912, que estableció la relación entre la concentración del mineral y su actividad biológica..^{114,121,123,125,127,137,138}



Para cada oligoelemento se obtiene una actividad biológica óptima en concentraciones determinadas y precisas. Si el aporte es insuficiente, se manifiesta una carencia que da problemas bioquímicos y clínicos ; que en los casos graves pueden llevar a la muerte.

Por el contrario, un aporte excesivo producirá un cuadro toxicológico (véase en la parte derecha del gráfico). Hay una zona ergotrópica que corresponde al efecto farmacológico del oligoelemento. Este patrón puede aplicarse tanto al cinc como al cromo.

4.8. FORMAS QUÍMICAS Y POSOLOGÍA

La prescripción puede realizarse en forma de suplementación o con un alimento enriquecido en este elemento. Es importante que el elemento se aporte de forma biodisponible. La suplementación debe darse al paciente siempre observando unas normas o protocolo.

Estas normas son:

- La suplementación debe ser necesaria
- Adaptada a las necesidades del paciente
- Evitar una sobredosis
- Aportar elementos en equilibrio
- Mantener una estabilidad en el tiempo

Las necesidades de cinc son tema de debate, ya que las recomendaciones de un país a otro son muy diferentes. La absorción varía según las necesidades, si hay deficiencia la absorción es mayor. Un estudio australiano detectó que los niveles de cinc entre hombres vegetarianos y omnívoros no variaba demasiado pero al contrario entre grupos de mujeres la variación era importante, siendo más cinc- deficientes las dietas vegetarianas.

Esta suplementación, al paciente, se le puede aportar por tres vías:

1. -Vía parenteral:

Cloruros

Nitratos

Sulfatos

2. -Vía oral (aporte alimentario):

Gluconatos

Picolinatos
Hidratos
Orotatos
Ácido picolínico o pirrolidónico

3. -Vía tópica

Oxido de cinc
Hidróxido de cinc
Carbonatos
Hidratos.

1. Vía parenteral

En estudios de nutrición parenteral total realizados por Solomans y Fleming se utilizaron soluciones carentes de cinc, éstas pusieron de manifiesto que, se producía una disminución a velocidad constante de la concentración plasmática del elemento; y al cabo de 2 a 7 semanas se observaron concentraciones anómalas de cinc a nivel plasmático. Se han observado numerosos casos de deficiencia de cinc en personas sometidas a regímenes de nutrición enteral total, éstas han sido descritas por Kay, Tasman y Arakawa. Esta deficiencia se manifiesta por la aparición de erupciones cutáneas escamosas y pustulosas alrededor de la cavidad bucal y articulaciones. Estas erupciones pueden extenderse a lo largo de toda la superficie corporal.

Pueden presentarse también síntomas de alopecia, eritema en la palma de la mano, eritema en la planta de los pies, pérdida de sensibilidad gustativa y olfatoria, alteraciones oculares (Blefaritis –inflamación del borde de los párpados), cambios en el comportamiento, alteración de la hipersensibilidad cutánea retardada y resistencia de la piel a infecciones. Las infecciones cutáneas suelen ser debidas a la acción de hongos y estafilococos, y no desaparecen hasta que se restablece un aporte nutricional de cinc. La administración de cantidades adecuadas de cinc restablece por completo la normalidad en todos y cada uno de los componentes del síndrome de deficiencia del catión; además, se produce una notable mejora en el balance nitrogenado y en la secreción de la insulina. Los requerimientos corporales de cinc en personas sometidas a nutrición parenteral total se pueden determinar evaluando las pérdidas del catión por vía urinaria y fecal.

2. Vía oral

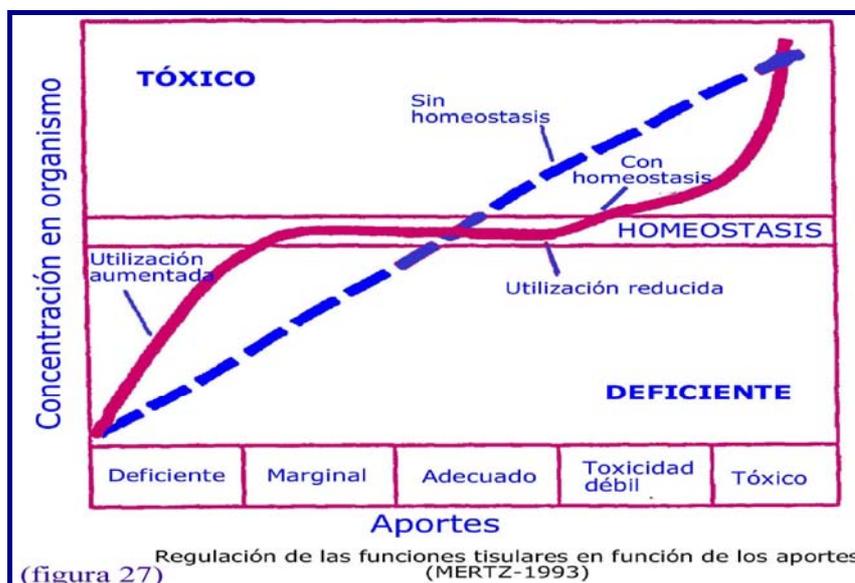
Las formas más utilizadas son los gluconatos e hidratos de metales asociados a la fructosa que permite mejor biodisponibilidad, se toman por vía oral y sublingual en ayunas y manteniéndose en la boca durante 2 min. antes de ser ingeridas. El gluconato es un precursor directo de la glucosa, lo que representa un soporte biológico y disponible. El hidrato no tiene citotoxicidades. Tampoco tiene DL 50. De momento, diremos que el aporte ideal de oligoelementos es el alimentario, ya que están en la forma química necesaria para favorecer una asimilación óptima.

3. Vía tópica

Por vía tópica se utilizan estos dos compuestos citados en la lista anterior en formas farmacéuticas diferentes: lociones, pomadas y cremas. Se utilizan muy a menudo en quemaduras y problemas de piel.

4.9. Toxicidad y contraindicaciones

El cinc no se almacena sino que se elimina con gran facilidad, solo en caso de excesivo consumo se produce una cierta acumulación en las metalotioneínas presentes en casi todas las células. Pero es el menos tóxico de todos los oligoelementos. No se han descrito efectos tóxicos, aunque se se llegue a realizar un consumo 10 veces mayor a los requerimientos diarios.¹³⁵ (Figura 27)



El organismo realiza a través de la homeostasis, la regulación de las concentraciones tisulares en función de los aportes que se realizan.^{149,163,189,192}

4.10. El cinc y los alimentos

Es uno de los elementos que están presentes en la mayor parte de alimentos, especialmente en los que son ricos en proteínas. Se aconseja introducir en la dieta del diabético los alimentos en alto contenido de cinc, para evitar esas deficiencias y a su vez evitar deficiencias de la absorción, puesto que no se almacena, es conveniente proporcionar diariamente una suplementación de los alimentos que contienen este catión.

Alimento	mg
Ostiones, orientales, 1/2 taza	113.0
Ostiones, pacifico, 1/2 taza	21.0
Germen de trigo, tostado, 1/4 taza	4.7
Carne de res, magra, 3 oz	4.6
Hígado de res, frito, 3 oz	4.6
Pavo, carne oscura, horneado, 3 oz	3.8
Desayuno instantáneo, 1 sobre	3.0
Enchilada de res, 1	2.3
Frijoles horneados, con puerco, 1/2 taza	1.9
Queso, ricotta, parcialmente descremado, 1/2 taza	1.7
Pecana, 1/4 taza	1.6
Tahini (mantequilla de ajonjolí), 1 cda	1.6
Cacahuates, asados, secos, 1/4 taza	1.4
Cangrejo, enlatado, 1/4 taza	1.3
Arroz silvestre, cocido, 1/2 taza	1.1
Almejas, enlatadas, 1/4 taza	1.1
Langosta, cocida, 1/2 taza	1.1
Queso, Edam, 1 oz	1.1
Leche, grasa al 2%, 1 taza	1.0
Pollo, pechuga, horneada, 1	1.0
Nuez de nogal, inglesa, 1/4 taza	0.8
Bagel, 1	0.6
Pan de gengibre, 1 pieza	0.6
Huevo, 1	0.6
Salmón, horneado, 3 oz	0.4

(figura 28)

Hay ejemplos como el lomo, bacalao y salmón que tienen entre 300 y 400 mg, el cordero 4,6 mg, soja 4.59, anacardo 5.60, sésamo

7.75 mg, piñón 4.28 mg, gruyere 3.90 mg, estos datos se dan por 100 g de alimento comestible crudo.

Se aconseja introducir en la dieta del diabético los alimentos en alto contenido en cromo para evitar esas deficiencias. Pero se aconseja para evitar los problemas de absorción, puesto que no se almacena en grandes cantidades, y es fácil hacer deficiencias, proporcionar diariamente una suplementación de los alimentos que contienen este catión. En esta tabla vemos algunos alimentos y sus cantidades.¹³² (Figura 28)

EL CROMO

5. EL CROMO

Está en el puesto número 24 de la tabla periódica de elementos, tiene una valencia de 2, 3 o 6. El peso atómico es 52 y tiene 4 isótopos. Fue descubierto en 1797 por el francés Louis Vanquelin, cuando estudiaba un mineral en Siberia, lo denominó "cromo" que significa color, proviene del griego "chroma". Sus compuestos tienen variados colores.^{128,132}

En 1960 se descubre la importancia del cromo en el metabolismo del azúcar en animales; pero no es hasta 1977 que se empieza a relacionar con los humanos y, es entonces, cuando es revalorado como un nutrimento esencial.⁸

Aunque el cromo trivalente es reconocido como esencial a nivel nutricional, el funcionamiento a nivel corporal no está aún muy claro, faltan muchas funciones que se desconocen. Las formas más comunes en que encontramos el cromo en los alimentos son la trivalente y hexavalente. De las 2 formas la que el cuerpo utiliza mejor es la hexavalente que deriva de la trivalente en medio de pH alcalino.¹³⁸

Los minerales se encuentran en forma ionizada; el cromo tiene una gran carga eléctrica. Para poder ser utilizado por las células esa carga tiene que estar neutralizada, ya que la membrana celular impide su paso si el oligoelemento está cargado eléctricamente.

5.1. Acciones del cromo

Las primeras experiencias en animales en el campo de la nutrición se realizaron en 1950. Los valores séricos normales corresponden a 0,1 - 0,2 microgramos por litro. Diariamente se pierden de 0,5 a 1 µg .

Los requerimientos recomendados para este elemento serían de 50 a 200 µg/día.

El cromo interviene en:

⇒ el metabolismo de la glucosa, potencia la acción de la insulina permitiendo la utilización rápida de los azúcares. Sobre el cromo hay muchos estudios en la DM, y son suficientes para constatar la relación existente entre el cromo y el funcionamiento de la insulina en las células pancreáticas; en las que es indispensable.^{10,11,147,150}

Por un lado la actividad del Zn en el páncreas en los islotes de Langerhans, es importante. Se ha expuesto en el apartado anterior. Por otro lado, la actividad en la insulina es relevante por ser la encargada de iniciar el transporte de cromo a las células donde se une al oligopéptido apocromodulina. Este oligopéptido se combina con 4 átomos de cromo (III) para formar la cromomodulina, ésta es necesaria para ampliar el efecto de la señal insulínica.

Tras combinarse con el receptor activado por la insulina, la cromomodulina aumenta la actividad tirosinasa en un orden de magnitud. Este enzima forma una parte de la porción intracelular del receptor insulínico.^{167,202,203,225,227,229}

- el metabolismo de los lípidos, descendiendo el colesterol, triglicéridos y ácidos grasos
- la aceleración de la síntesis proteica y en el crecimiento. Esta síntesis proteica se acelera incorporando algunos aminoácidos a las proteínas
- la formación de dihidroepiandrosterona que, en la mujer, se transforma en estrógenos.

5.2. Absorción, transporte, distribución y excreción.

Al igual que otros minerales, las formas orgánicas e inorgánicas del cromo se absorben de forma diferente. El cromo orgánico se absorbe fácilmente pero el cuerpo. Después se elimina con rapidez. Se absorbe menos del 1% del cromo trivalente que se consume.

Las sales inorgánicas trivalentes de cromo se absorben mal, mientras que los cromatos se absorben más eficazmente. Sin embargo, es posible que los cromatos presentes en la dieta sean reducidos en el tracto gastrointestinal de la valencia +6 a la +3. Se ha observado que se absorbe menos del 1% del cromo marcado administrado por vía oral. Su absorción aumenta con la presencia de oxalato y es más alta en animales con deficiencia de hierro.^{132,137,A237,A237, A247}

En el plasma existen dos formas del cromo circulantes. Una parte es el cromo trivalente, que está fijado a la transferrina, mientras que la porción principal es cromo y está fijada al factor de tolerancia de la glucosa. En caso de saturación de la transferrina es la albúmina que realiza este transporte. La concentración sérica es menor de 10 ng/ml. El cuerpo humano adulto contiene solo 6 mg de cromo. Las concentraciones mayores se hallan en el cerebro, glándulas suprarrenales, el músculo, la piel, testículos, riñones y el tejido adiposo. La absorción es difícil. Hay pequeñas cantidades en corazón, páncreas, pulmones y cerebro. Esta cantidad de reserva disminuye con la edad. Gran parte se elimina por orina.^{10,146}

5.3. Funciones del cromo

El cromo parece desempeñar un papel importante en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos, al menos en las ratas. El cromo no estimula en sí el metabolismo de la glucosa, pero como parte del complejo GTF (factor de tolerancia a la glucosa) ha demostrado aumentar los efectos estimulantes de la insulina, impidiendo la intolerancia a los carbohidratos. Se cree que el cromo participa en el proceso de fijación de la insulina a las membranas celulares, mediante la formación de un puente entre la molécula de insulina y la membrana.^{129,132}

El tratamiento con insulina aumenta la excreción urinaria de cromo. En efecto la insulina o todo estímulo induce su secreción movilizando el cromo en reserva y aumentando momentáneamente su concentración sérica y a consecuencia de esto su excreción urinaria. Por lo tanto, la secreción de insulina esta regulada por el cromo y este por la secreción de insulina. Se puede decir que hay una autorregulación cromo - insulina.

Esta disminución del cromo se produce en los pools tisulares en el sujeto a medida que gana años, y la biodisponibilidad del cromo disminuye con estas edades medias coincidiendo con un aumento de un posible desarrollo de patologías.^{132,46,47,60}

El envejecimiento viene asociado a una disminución de cromo. Su deficiencia es un factor de riesgo cardiovascular por el depósito de placas ateromatosas ricas en colesterol.

A su vez este déficit produce una disminución de los HDL, tan importantes en el equilibrio del colesterol a estas edades.⁶²

Las funciones más importantes y conocidas del Cr son:

- Mejora el perfil lipídico.
- Disminuyendo VLDL colesterol.
- Disminución de triglicéridos.
- Aumento del HDL colesterol.
- Mejora del estado general.
- Disminuye la somnolencia.
- Mejora los desórdenes neurológicos.

En resumen, el cromo ayuda a la desaparición de los síntomas clínicos de fatiga, hipoglucemias, problemas de la visión y mejora el riesgo cardiovascular.^{10,11}

Al igual que pasa con otros oligoelementos el riesgo de deficiencia aumenta con la ingestión de alimentos refinados o con alimentación parenteral prolongada. Está probado que con 2 mg de cromo por día durante un mes se logra bajar más del 12% el colesterol; comparado estos resultados con un grupo de población control sin recibir el aporte de cromo.^{3,8,10}

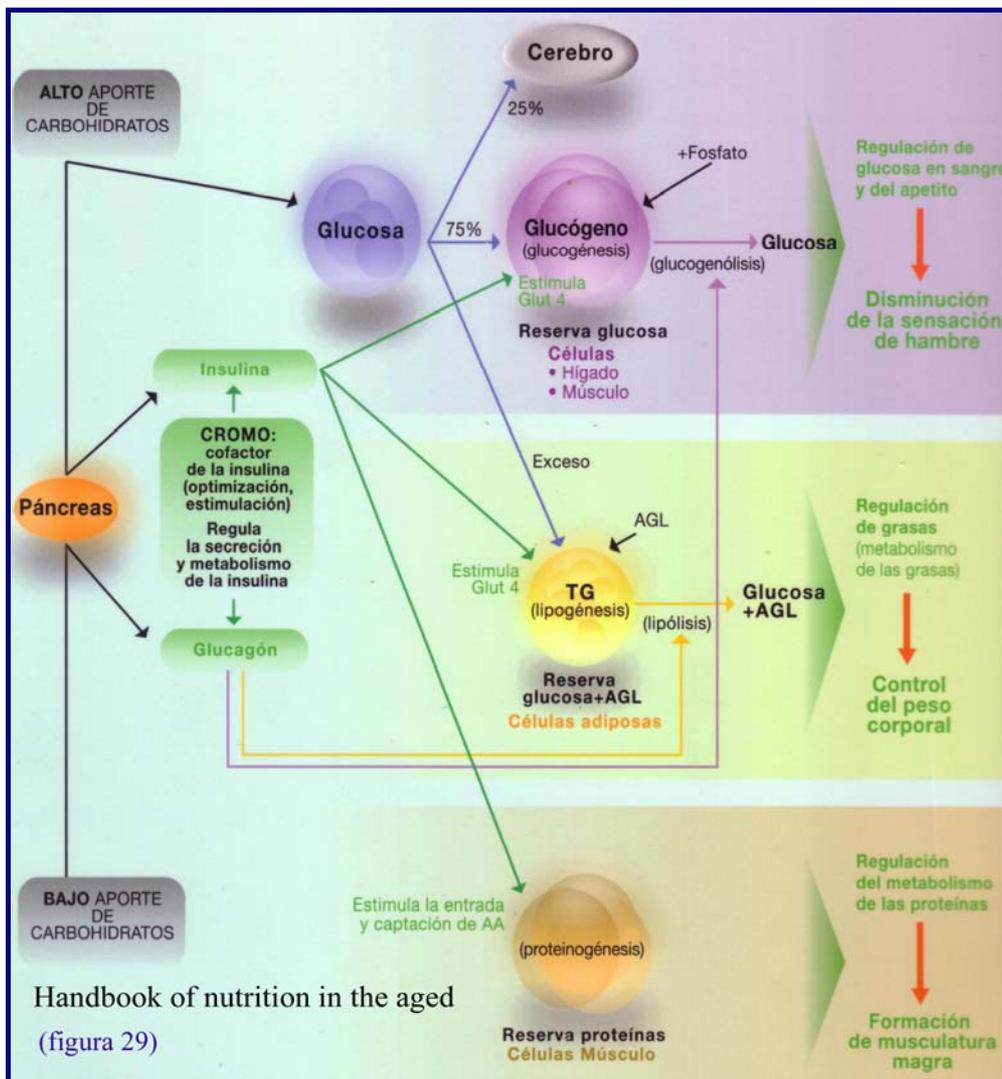
En resumen ayuda a la desaparición de los síntomas clínicos de fatiga, hipoglucemias, problemas de la visión y mejora el riesgo cardiovascular.^{12,34,A239,A240}

El cromo es indispensable para una actividad óptima de la insulina. Este factor lleva a la insulina hasta ser fijada en el receptor de la membrana celular para la posterior

absorción de la glucosa en la célula. Si hay un déficit severo se produciría insulino resistencia y encefalopatías.

Estos déficit se dan sobre todo en caso de dietas mal realizadas, dietas hipocalóricas o muy altas en hidratos de carbono, desnutrición o con ingesta de alimentos refinados. La primera consecuencia de un déficit de cromo es un aumento de la insulinemia. La segunda consecuencia es un descenso de tolerancia a la glucosa que lleva a una hipercolesterinemia.

De hecho, el cromo aumenta la biosíntesis de Apo A, y disminuye las de Apo B lipoproteínas. La baja concentración en Cr, sin existir patología diabética, es el mejor marcador de patologías coronarias.^{112,116, 154,201,211,A239,A240,A246,A247}



Tiene una acción reguladora del metabolismo glucídico, lipídico y proteico. Tal como podemos ver en este esquema, la influencia en el metabolismo es evidente y constatada.^{11,12,38,72,77} (Figura 29)

El porcentaje de absorción intestinal varía en función de su forma alimentaria y de su grado de ionización. La máxima absorción se ha dado con la levadura *Sacharomyces Cerevisiae* utilizada en la fermentación brasícolá. Se ha observado que su absorción se modificaba según el carbohidrato alimentario que se consumía; el almidón más que el azúcar, aumentaba la absorción.^{47,62,65,77, 132,159}

Se produce una deficiencia en pacientes tratados por vía parenteral a largo término. Sino se reciben suplementación de cromo en la solución intravenosa; y es evidente que estos pacientes aumentan la secreción de insulina para regular su glucosa.

Hiperinsulinemia: el déficit de cromo altera la acción de la insulina en su relación con los hidratos de carbono (GTF) con lo que la glucemia no disminuye y en consecuencia, el páncreas sigue segregando insulina. Esta es la razón de la hiperinsulinemia.^{112,114,116}

Aunque el cromo no esté presente, las células hepáticas tienen capacidad de difundir la glucosa libre, por lo que permiten su entrada en el hepatocito.

La insulina inhibe la acción de la lipasa hormona-sensible que causa la hidrólisis de los triglicéridos en las células grasas, inhibéndose la liberación de ácidos grasos a la sangre circulante. La insulina favorece la formación de ácidos grasos.^{150,155,171}

Cuando se produce un 5-6 % de la retención de glucosa, se inhibe la formación de glucogéno y la glucosa sobrante se desdobla en piruvato, que posteriormente se transforma en acetil Co-A carboxilasa; enzima necesaria para la primera etapa de la formación de ácidos grasos. Y luego todos estos ácidos grasos van a almacenándose en los adipocitos.

Estudios realizados en corredores masculinos indican que se obtienen valores bajos de cromo en orina; pero que aumentaba con el ejercicio continuado. También esto

es posible verlo en individuos que hacen ejercicio continuado. En recientes estudios sobre ejercicios de resistencia se ha encontrado una tasa de excreción urinaria aumentada en gente de edad más avanzada. En estos casos también se vio incrementada la absorción de cromo cuando había una pérdida de éste en pacientes que realizan un ejercicio continuado y de resistencia.^{154,171,201}

En estos momentos ya se ven muchos estudios y se sigue investigando sobre la deficiencia y la carencia para determinar el estatus nutricional.

- Diagnóstico analítico:

- Colectrol alto

- Triglicéridos altos; proporcionalmente más altos que el colesterol

- Un incremento de las LDL sobre las VDL

- Un aumento de lípidos totales

- Valores de glucosa en límites bajos o altos

- Con frecuencia, un aumento de la hemoglobina glicosilada.

- En relación con la desregulación de la glucosa:

- Agotamiento físico y/o mental

- Angustia

- Confusión

- Dolor de cabeza

- Irritabilidad

- Malestar general

- Nerviosismo

- Temblores.

5.4. Relación del cromo y la insulina

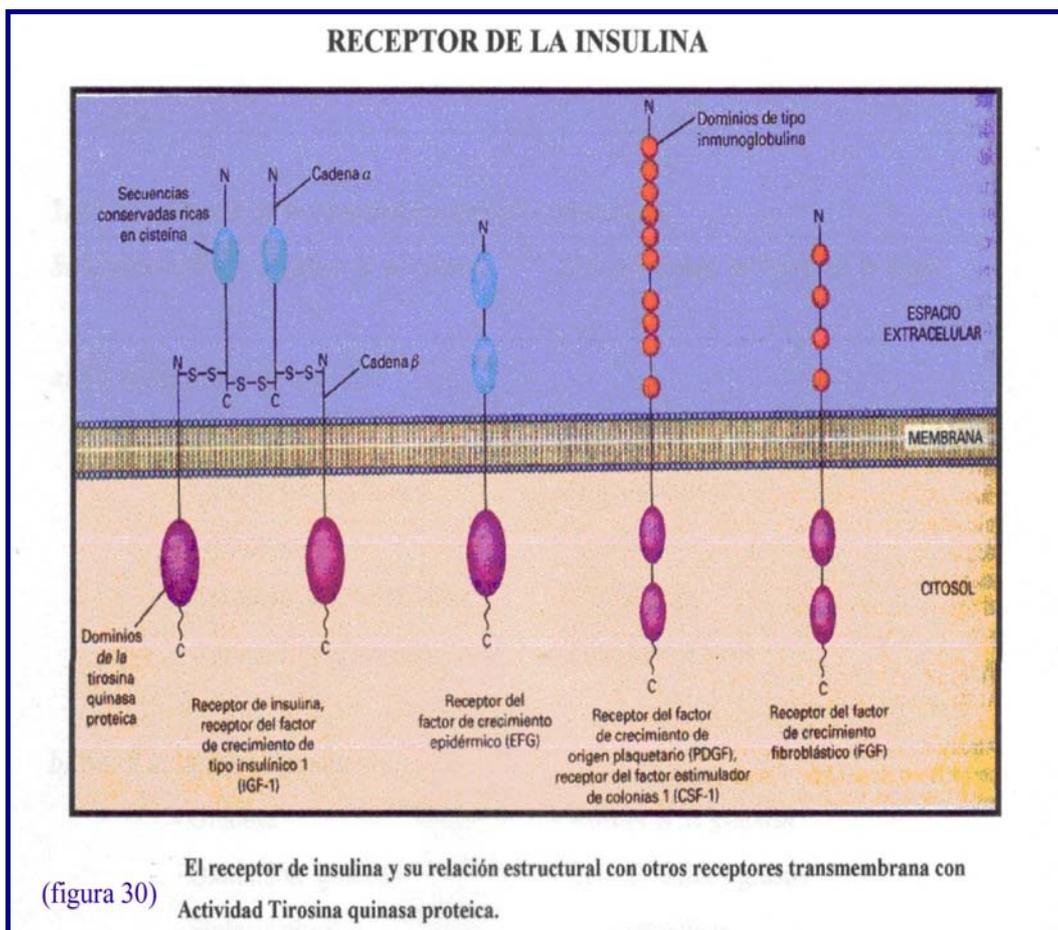
En el organismo el cromo, tiene acción sobre la insulina, en las células pancreáticas, allí actúa en simbiosis con el cinc.

El cromo es fijado por las Beta-lipoproteínas, transforma las cadenas beta de las globulinas y de los ácidos nucleicos. No se encuentra en forma iónica libre, sino que

esta siempre formando un complejo. Estos complejos transportan el cromo hasta el GTF que se une a la insulina y todo este complejo irá a los receptores celulares.^{202,203,218,225}

Su función principal es la actuación del cromo en la formación de un factor de tolerancia de la glucosa (GTF). Este factor es un complejo ácido dinicotínico - glutation, que contiene este elemento como componente activo. En 1957, Schwartz y Mertz, publicaron un trabajo sobre ello.

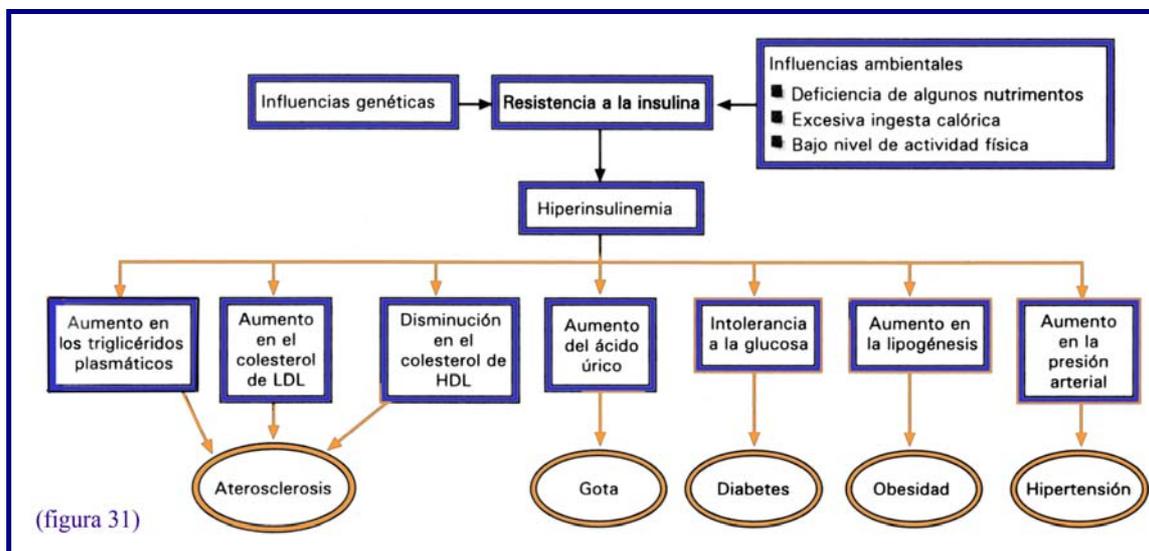
El cromo existe en los alimentos en forma de cromo inorgánico y también en forma biológicamente activa, GTF. Pocos alimentos contienen una cantidad apreciable de cromo. El GTF puede ser sintetizado por la flora bacteriana intestinal, con la condición que el Cr esté presente. Una disbiosis intestinal puede conducir a una deficiencia en Cr y, por consiguiente, en GTF.^{183,184,202,203} (Figura 30)



Mecanismo de resistencia a la insulina

Es una resistencia celular a la insulina, que origina excesiva secreción de esta hormona con el fin de regular la glucemia (hiperinsulinemia). La hiperinsulinemia y la alteración en la tolerancia a la glucosa son características de las diabetes mellitus tipo II, pero no están sólo limitadas a esta patología. Este fenómeno también se manifiesta en una parte de la población considerada sana.^{112,116,154}

En el esquema se observa la fisiopatología de la resistencia a la insulina.^{132,137} (Figura 31)



5.5. El cromo, su intervención en distintas patologías y sus beneficios:

- ✓ Diabetes tipo 2
- ✓ Patología cardiovascular.
- ✓ Beneficios:

Embarazos, kwashiorkor e intervenciones quirúrgicas.

Diabetes tipo 2

Esta patología se relaciona con un consumo excesivo de azúcares, alimentos ricos en hidratos de carbono o alimentos azucarados o refinados..., el ciclo pancreático es diurno, se despierta igual que nuestra conciencia. El cerebro es el órgano que más glucosa consume. Existe una relación directa entre el azúcar y la conciencia. Cuanto

más hidratos de carbono desayunemos el páncreas, que aún esta dormido, segrega más insulina. Entonces se produce una hipoglucemia, a mitad de la mañana.^{10,11}

Este vaivén diario, con el tiempo, puede desencadenar en una intolerancia a la glucosa, y esta intolerancia puede estar relacionada con un déficit de cromo. El vaivén glucémico aumentará el consumo de este oligoelemento. Esto puede detectarse a través de analíticas de cabello, sangre u orina.

Este factor es el único que causa la intolerancia a la glucosa. De todas formas, queda claro, que la suplementación de cromo tiene sus beneficios en la diabetes tipo 2.

Patología cardiovascular

La diabetes tipo 2 está asociada con cambios en el perfil lipídico; esto aumenta el riesgo de sufrir la patología cardiovascular. Algunos estudios han demostrado la reducción del colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, aumentando por otro lado la tasa de los HDL- colesterol. Sin embargo, otros estudios no han observado ningún efecto. La suplementación con cromo tiene un reflejo en el estatus nutricional, posiblemente sólo en los individuos con cromo insuficiente. Sólo estos son los que experimentan efectos beneficiosos en el perfil lipídico debido a la suplementación aportada externamente.^{155,157,171,176,211}

Otros efectos beneficiosos

Se produce un incremento de la masa muscular y disminuye la masa grasa. Este proceso está basado en la relación entre el cromo y la acción de la insulina.

En embarazadas es muy frecuente la deficiencia de cromo por la gran utilización de este oligoelemento en la formación del feto.⁸

Las personas sometidas a intervenciones quirúrgicas tienen una gran demanda de cromo debida a las glucosas intravenosas que reciben.^{26,66}

Los pacientes con infecciones virales también sufren fuertes descensos de cromo. Los niños afectados de kwashiorkor (enfermedad con carencia de proteínas), muestran una mejora seguida a la administración de cromo por vía oral.

5.6. Interacciones con otros nutrientes

El cromo interacciona con otros metales porque compite con ellos para ocupar el sitio del receptor.

El cromo compite con el hierro por la proteína transportadora, transferrina. Se han visto en algunos trabajos que si se suplementaban a personas mayores con cromo durante 12 semanas, se observaba una disminución del hierro.

Se ha realizado un estudio en el que se observa que la absorción del cromo aumenta en los animales y en los humanos cuando se les proporciona éste junto con la vit C. Se valoró que el nivel en plasma era más elevado que si se ingería sólo el cromo.¹³²

Con el cinc, manganeso y vanadio también interacciona; estos minerales favorecen la eliminación del cromo.

Comparando la dieta alta en carbohidratos simples (azúcares) con una dieta basada en carbohidratos complejos (legumbres), la primera aumenta la excreción urinaria de cromo en adultos. Este exceso está relativamente relacionado con el aumento de insulina secretada con el consumo de azúcares simples respecto al de azúcares complejos.

Recopilando lo dicho resumimos que su déficit se presenta en distintas situaciones de la vida:

- Embarazo
- Síndromes de estrés
- Enfermedades infecciosas
- Artritis reumatoide
- Diabetes senil
- Alimentación parenteral
- Diálisis

5.7. Deficiencia de Cromo

En la década de los 80, el Ministerio de Agricultura de los Estados Unidos hizo un estudio de dieta en voluntarios que anotaban exhaustivamente todo lo que tomaban, en el mejor de los casos, la dosis diaria de cromo era de 33 μg muy por debajo de los 50 a 150 μg recomendados diariamente.

Igual que para otros oligoelementos el riesgo de deficiencia aumenta con la ingestión de alimentos refinados o con la alimentación parenteral, total o prolongada.

A las personas desnutridas se les aporta cromo; y se ha observado que mejoran la tolerancia a la glucosa. La deficiencia de cromo se caracteriza por trastornos de la tolerancia a la glucosa, encefalopatía, neuropatía, un bajo nivel de insulina circulante y una hiperlipidemia.^{8,26}

Todas estas deficiencias se pueden mitigar con una aportación suplementaria de este elemento. Se viene observando un interés creciente en suplementar este oligoelemento en el cuadro de la diabetes.^{3,8,10}

5.8. Excesos e intoxicación

El cromo se utiliza mucho en las industrias metálicas, de galvanización y en la fabricación de tintes, esmaltes y pinturas. Por otra parte, se ha visto que la exposición a cromatos se acompaña de mayor prevalencia de cáncer pulmonar.

Además, los obreros expuestos al cromo pueden presentar indicios de disfunción del túbulo renal proximal y sufrir perforaciones del tabique nasal. Todas estas intoxicaciones se producen con cromo pero no en la forma química en que es suplementado, sino en forma hexavalente. Este cromo hexavalente, es un tóxico industrial, por el contrario el cromo trivalente, es un oligoelemento esencial. Diversos estudios demuestran que su carencia puede producir neuropatías periféricas y encefalopatías, tal como se ha comentado anteriormente.^{12,36,38}

5.9. El Cromo en los diferentes alimentos

Este elemento mineral se encuentra en distintos alimentos:²⁸

ALIMENTO	μg
Brócoli, 1 taza	22.0
Pavo, pierna, 85 g	10.4
Jugo, de uva, 1 taza	7.5
Waffle, con huevo, 1	6.7
Jamón, 85 g	3.6
Bisquet, 1	3.6
Galletas, de chocolate, 1 grande	3.4
Papas, en puré, 1 taza	2.7
Baguel, con huevo, 1	2.5
Jugo de naranja, 1 taza	2.2
Ejotes, 1 taza	2.2
Consomé de carne de res, 90 ml	2.0
Lechuga, 1 trozo	1.8
Salsa de barbecue, 1 cucharada	1.7
Catsup, 1 cucharada	1.0
Queso americano, 28 g	0.56
Jarabe de arce ("maple"), 1 cucharada	0.5

(figura 31 bis)

La valoración precisa del cromo en los alimentos es difícil.

La levadura de cerveza, las ostras y el hígado tienen grandes concentraciones de cromo.

Mariscos, pescados, pollo, carnes, granos enteros, quesos y salvados tienen unos valores intermedios de cromo.

Alimentos que contienen cromo: melaza, huevos, frutas, hortalizas frescas, germen de trigo, levadura de cerveza, hígado, riñones, champiñones, mariscos y pescados, nueces, pimienta, patatas, pollo, quesos enteros, huevos, tomillo, té

negro y especias. (Figura 31 bis)

Las máximas cantidades de cromo que el cuerpo humano puede adaptar mejor, son las obtenidas a través de los siguientes alimentos: cerveza, hígado y pan integral. En las especias se encuentra gran cantidad pero en carnes rojas, vegetales y frutas se detecta en menor cantidad. La levadura es la principal fuente de la dieta. El agua no es una fuente segura, puesto que la concentración de cromo es variable. Los alimentos muy procesados están desprovistos de cromo. Una cantidad del cromo ingerido puede provenir de los utensilios de cocina de acero inoxidable, que contienen cromo, y que puede liberarse durante la cocción de los alimentos ácidos.

La medición del cromo en la dieta es difícil, porque la tasa de absorción es muy diferente en función de la parte del cuerpo. Por ejemplo, el cromo inorgánico se absorbe

al 1% como máximo; el cromo que se encuentra en los huevos tampoco puede ser utilizado al completo.

5.10. Lista de las formas químicas suplementadas en Europa

Se detecta un déficit del cromo, si se dan variaciones de glucosa, colesterol y valores de triglicéridos elevados en los análisis sanguíneos, quedando así justificado el aporte de suplementación de cromo.^{209,211}

Los hidratos y los picolinatos son formas químicas que tienen una acción de neutralización de la carga eléctrica de la molécula formada, y posibilitan la biodisponibilidad.²²³

En unos 12 o 15 estudios se ha observado el límite perjudicial del factor de tolerancia de la glucosa, con la suplementación de cromo. Se ha visto que se mejoraban algunos valores del perfil lipídico en sangre.

El tramo de tolerancia a la glucosa lo consideramos el tramo situado entre las referencias de la glucosa normal y el comienzo de la diabetes. Normalmente los niveles de glucosa en sangre son más altos que la norma, en la que empieza a considerarse el diagnóstico de diabetes.

Generalmente la suplementación de cromo que se aporta al adulto es hasta de 100 µgr/día durante 2 o 3 meses, antes de empezar a ver sus beneficios. Por lo que ya en muchos libros de nutrición y dietoterapia se aconseja suplementar con este elemento.¹³²

5.11. Tabla de requerimientos de cromo para la población

En esta tabla podemos ver los requerimientos en distintas etapas vitales del ser humano. Aunque estos no son definitivos, diversos estudios sobre este tema perduran, por el momento se observan estas necesidades. No hay suficiente información de los requerimientos de cromo recomendados por la RDA. Los aportes nutricionales de cromo son de mínimo 50 a 70 microgramos/día, para la regulación del organismo y sin ninguna patología asociada.

Estas dosis pueden aumentarse hasta 100 µg. cuando existe patología. De todas maneras podemos utilizar los controles analíticos con espectrometría atómica en orina, para controlar la suplementación de una forma más personalizada.

En esta tabla se exponen las dosis de cromo recomendadas para los distintos rangos de edad en una población sana.

ETAPA DE VIDA	EDAD	HOMBRES mcg/día	MUJERES mcg/día
Infancia	0-6 meses	0.2	0.2
Infancia	7-12 meses	50	55
Niñez	1-3 años	11	11
Niñez	4-8 años	15	15
Niñez	9-13 años	25	21
Adolescencia	14-18 años	35	24
Adulto	19-50 años	35	25
Adulto	51 años y más	30	20
Embarazo	18 años y menos	-	29
Embarazo	19 años y más	-	30
Lactancia	18 años y menos	-	44
Lactancia	19 años y más	-	45

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

Valorar y comparar las diferencias de resultados entre los grupos de estudio y el grupo población control:

- 1.** Evaluar la eliminación de cromo y cinc en la orina de un grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus tipo II, el estudio se realiza con pacientes diabéticos entre los que hay de los dos tipos de diabetes, y se comparan con una población control que carece de esta patología.
- 2.** Comparar la excreción de los oligoelementos cromo y cinc en orina con el grupo de población control de sujetos sanos en función de dos categorías: edad y sexo.
- 3.** El grupo de estudio está formado por pacientes afectados de diabetes mellitas tipo I y tipo II. Valorar si existen diferencias en la excreción de cromo y cinc entre los pacientes con diabetes mellitus tipo I y con diabetes mellitus tipo II.
- 4.** Evaluar la influencia del control metabólico de la diabetes mellitus, mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada en sangre y su relación con los valores de cromo y cinc en orina en la población diabética.
- 5.** Estudiar la relación entre la excreción urinaria de cromo y cinc y los otros parámetros.

MATERIAL Y MÉTODOS

7. MATERIAL y MÉTODOS

7.1. Grupo control: obtención de muestras de orina

La población control esta formada por un grupo de 57 sujetos sanos, sin enfermedad conocida, de distintas profesiones y de diferentes ambientes sociales, que no recibieron ninguna medicación. La edad fue similar a la de los pacientes del grupo de estudio. Seguidamente, se obtuvieron datos de exploración física: peso, talla, sexo, edad e IMC. Y se prepararon en el laboratorio las muestras de la orina obtenida; y así se realizaron las mediciones de cinc y cromo por espectrometría de masa atómica. Los resultados se introdujeron en el ordenador y se extrajeron los resultados comparativos.

7.2. Grupo de estudio: pacientes con DM tipo 1 y 2 (Hospital Universitario Trias y Pujol)

Se estudió la excreción en 209 pacientes con diabetes mellitus, 82 con DM1 y 127 con DM2. Los pacientes procedían de la consulta externa, del departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Trías i Pujol.

Los pacientes participaron voluntariamente y acudieron consecutivamente a la consulta del año 2001 al año 2003. A todos estos pacientes se les recogieron sus datos clínicos, personales, de exploración física y de laboratorio, así como de las pautas de los tratamientos. (Figura 32)

7.3. Protocolo de recogida de orina de los pacientes diabéticos:

Una enfermera del departamento, de la Dra. Anna Sanmartí, en el Hospital Universitario “Germans Trías i Pujol”, proporcionó a cada paciente diabético que acudía a consulta, el material que el laboratorio Glycanmetal había preparado para la recogida de orinas. Este material consistía en tres tubos de plástico con tapón de rosca para depositar las muestras de orina y un sobre con una hoja en la que figuraban los

diferentes parámetros y datos analíticos que se obtuvieron en el laboratorio a partir de los exámenes de las muestras. Estos datos nos permitieron preparar todo el trabajo de estadística. Estas anotaciones se encuentran en la figura 32: tipo de diabetes, edad, sexo, peso, tensión arterial, hemoglobina glucosilada, dislipemia, complicaciones, también se hizo constar si tomaban antidiabéticos orales o si se inyectaban insulina, etc... (Figura 32)

Respecto al parámetro de la dislipemia, no se especifica si es un aumento de triglicéridos o de colesterol. Esto se debe a que se han seguido los procedimientos según el protocolo clínico restringido para los pacientes diabéticos que rige en este hospital.

Se aconsejó a los pacientes que no llenaran esos 3 tubos, después de una relación sexual o durante el período menstrual, para que ninguna sustancia ajena a la orina pudiese interferir.

Los pacientes llenaron estos tubos con la orina de tres días consecutivos y en ayunas. Los 3 tubos se colocaron bien cerrados, anotando el número que se les había asignado en el sobre que se les entregó. Se pidió a los pacientes que los trajeran al hospital en la siguiente consulta. No se introdujo ningún conservador ni producto químico en los tubos, pues el tipo de análisis y la valoración de cromo y cinc a observar no necesitaban ningún tipo de conservante. A continuación y a medida que recogía las muestras del hospital, las iba llevando al laboratorio “Glycanmetal” y allí se pasaba a la fase de preparación.

Tampoco fue necesario mantener las muestras de orina a baja temperatura porque sólo se valoraron minerales, y estos no se alteran a temperatura ambiente.

DADES PERSONALS

Cas nº:

Data:

Nom:

Nº H:

Edat:

DM 1

DM 2

Anys d'evolució:

H. Arterial

Anys d'evolució:

EXPLORACIÓ:

Pes:

Talla:

IMC (Kg/m²):

TA:

DADES DE LABORATORI:

HbA_{1c} %:

MAL/24 h:

Proteinuria:

(promig 3 determinacions) (p. 3 determinacions)

(p. 3 determinacions)

Creatinina:

(p. 3 determinacions)

COMPLICACIONS:

	SÍ	NO
Retinopatia Diabètica Proliferativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Retinopatia Diabètica no Proliferativa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nefropatia Diabètica incipient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
“ “ establerta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuficiència renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensió arterial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dislipèmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuropatia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TRACTAMENT:

Dieta Kilocalories:

Met.

SU.

Insulina

Repaglinida

Alfaglicosidases

(figura 32)

7.4. Protocolo del laboratorio: análisis de orinas

Se entregaba al laboratorio, en sobre individuales las hojas de datos de los pacientes, junto a las muestras de orina. (Figura 33)

- Para la interpretación de los datos, se deben tener en cuenta muchos parámetros de entre ellos: edad, sexo, lugar, actividad...
- Este protocolo comienza con la recogida de orina explicada en párrafos anteriores. Estas orinas se llevaron al laboratorio que se encuentra en Igualada y allí se reordenaron y se procedió a su preparación.

Preparación de muestras para realizar el ionograma:

Se cogieron los tres tubos de cada paciente, en los que se ha recogido la orina de tres días consecutivos en ayunas y se mezclan las 3 orinas. Luego se introduce esta mezcla de orinas en un tubo de ensayo limpio, la restante se deshecha.

1. A este nuevo tubo de ensayo de orina se diluye al 1/20 ml con agua destilada que contiene una concentración del 5 % de HNO₃, ácido nítrico puro para que se solubilicen los minerales.
2. Una vez mezclados se coloca la mezcla resultante en un tubo limpio, se guarda este tubo de ensayo con la muestra para proceder a realizar el análisis en el espectrómetro de masa atómica "ICP-MS"

GLYCANMETAL

DIVISION ANALISIS CLINICOS

Poligono Industrial "Les Comes"
C/ Italia nº 5 . 08700 IGUALADA
Tel. 00 34 - 93 805 24 46
Fax. 00 34 - 93 805 11 97
e-mail: glycan@retemail.es
(Barcelona) SPAIN • España

PROTOCOLO DE ANALISIS GRATUITOS:

Hospital []
Fundación []
Clínica []
Universidad []

Patología : Diabetes

200 casos ORINAS

España

Número del caso : []

Fecha:

H [] M [] Edad [] Tipo Diabetes []

Elementos Analizados : Zn, Cr.

METODO A SEGUIR POR EL PACIENTE:

1.- Durante tres días consecutivos llenar cada día, "en ayunas" cada uno de los tubos, sin medicación (excepto la insulina y/o medicamentos para control de la glicemia (ADO)), minerales u oligoelementos.

2.- No introducir ningún conservador ni producto químico en los tubos. No rellenar los tubos después de una relación sexual ó durante el periodo menstrual.

3.- Introducir los tubos bien cerrados en el sobre, con el número de caso, e indicarlo en cada uno de ellos.

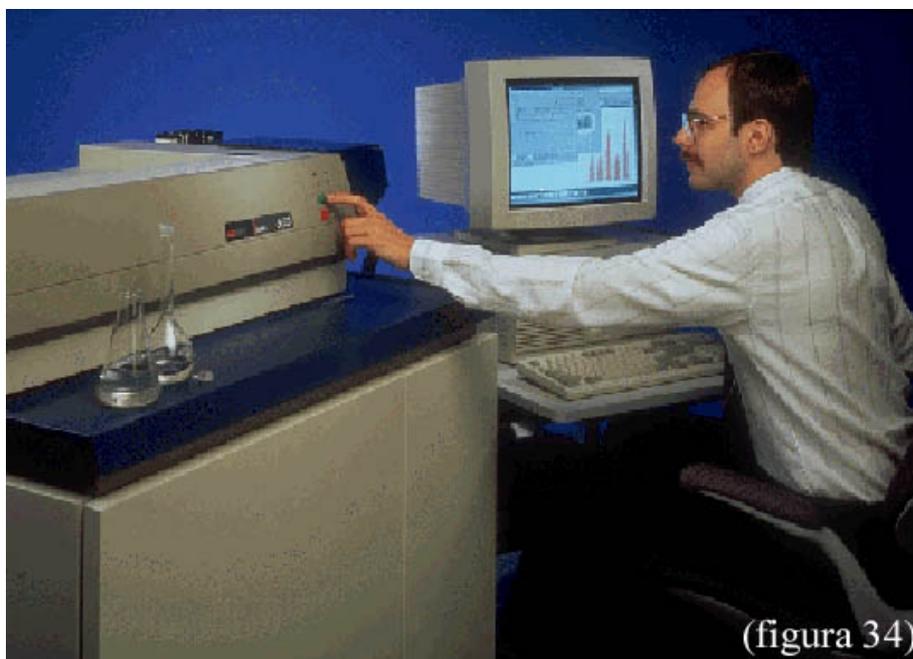
(figura 33)

7.5. Espectrómetro atómico

El espectrómetro utilizado es el modelo ICP-MS X7- de TERMO-electron Corp. es un modelo completamente automatizado. El tipo de espectrómetro es de nueva generación (2005).

Es un espectrómetro de masas, acoplado a una fuente de ionización de plasma, sistema ICP-MS, series X, modelo X7, de sobremesa, acompañado de un sistema Software Plasmalab V2, ordenador con impresora y sistema de refrigeración de circuito cerrado.

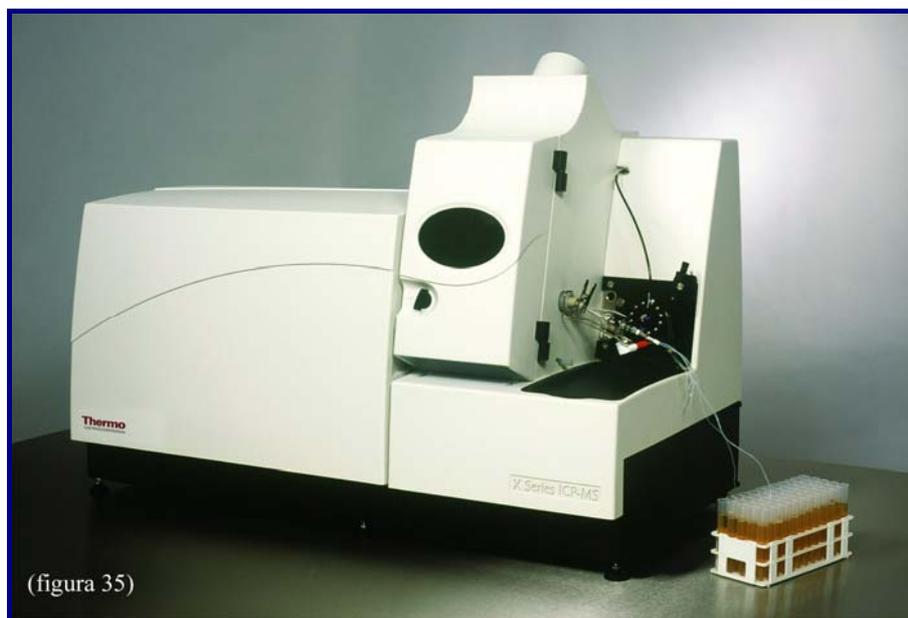
Todo ello va acompañado de la tecnología Plasma & screen para reducción de interferencias poliatómicas y moleculares, y además este modelo tiene mejoras realizadas en la relación ruido/señal que permiten modos de plasma frío y Hot screen, con tecnología de celdas de colisión con discriminación de energías cinéticas y mejoras de señal/ruido para ciertos isótopos. (Figura 34-35-36)



Este aparato se utiliza para realizar análisis de elementos traza en muestras clínicas de orina, sangre y suero, así como en tejidos y en diversas muestras biológicas. También se pueden analizar muestras medio-ambientales (agua potable, aguas

residuales, aguas marinas, suelos, sedimentos lodos y todo tipo de muestras naturales) y muestras geológicas.

Con este sistema se puede trabajar cuantitativa, cualitativa y semi-cuantitativamente, también en mediciones de relación isotópica y análisis con dilución isotópica.



(figura 35)



(figura 36)

Este aparato es capaz de detectar los niveles ínfimos de elementos traza.^{11,12,13}

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estudio en colaboración con D. Llorenç Badiella, director técnico del servicio de estadística de la UAB y la Dra. Ana Espinal.

ÍNDICE

1	OBJETIVO DEL ENSAYO Y DISEÑO	- 126 -
1.1	OBJETIVO	- 126 -
1.2	DISEÑO DEL ESTUDIO	- 126 -
2	MATERIAL Y MÉTODOS	- 127 -
2.1	MATERIAL	- 127 -
2.2	LECTURA Y VALIDACIÓN DE LA BASE DE DATOS	- 127 -
2.3	VARIABLES A ANALIZAR	- 127 -
2.4	UNIDADES EXPERIMENTALES INCLUIDAS EN EL ANÁLISIS	- 129 -
3	MÉTODOS ESTADÍSTICOS	- 130 -

3.1 RESUMEN DESCRIPTIVO	- 130 -
3.2 ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD BASAL	- 130 -
3.3 ANÁLISIS PRINCIPAL	- 131 -
3.4 ANÁLISIS SECUNDARIO	- 131 -
4 TABLAS DE RESULTADOS	- 132 -
4.1 RESUMEN DESCRIPTIVO Y HOMOGENEIDAD BASAL: CONTROL VS DIABETES I Y II	- 132 -
4.2 RESUMEN DESCRIPTIVO Y HOMOGENEIDAD BASAL: DIABETES I VS DIABETES II	- 139 -
4.3 ANÁLISIS PRINCIPAL	- 155 -
4.4 ANÁLISIS SECUNDARIO	- 160 -
4.4.1 EDAD EN AÑOS	- 160 -
4.4.2 PESO EN KG	- 164 -
4.4.3 TALLA EN METROS	- 168 -
4.4.4 SEXO	- 172 -
4.4.5 ÍNDICE DE MASA CORPORAL	- 176 -
4.4.6 DIETA	- 180 -
4.4.7 METFORMINA	- 184 -
4.4.8 SULFONILUREA	- 186 -
4.4.9 INSULINA	- 188 -
4.4.10 RETINOPATÍA	- 190 -
4.4.11 RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA	- 194 -
4.4.12 RETINOPATÍA NO PROLIFERATIVA	- 198 -
4.4.13 HIPERTENSIÓN ARTERIAL	- 202 -
4.4.14 TENSIÓN SISTÓLICA	- 206 -
4.4.15 TENSIÓN DIASTÓLICA	- 210 -
4.4.16 DISLIPEMIA	- 214 -
4.4.17 NEUROPATÍA	- 218 -
4.4.18 HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	- 222 -
4.4.19 MICROALBUMINURIA	- 226 -
4.4.20 AÑOS EVOLUCIÓN DE LA DIABETES	- 230 -
4.4.21 AÑOS EVOLUCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN	- 234 -
4.4.22 PROTEINURIA	- 236 -
4.4.23 CREATININA	- 240 -

Objetivo del Ensayo y Diseño

Objetivo

El objetivo principal del presente estudio es:

- Evaluar la eliminación de cromo y cinc en la orina de un grupo de pacientes afectados de Diabetes Mellitus tipo I y Diabetes Mellitus tipo II, el estudio se realiza con pacientes diabéticos entre los que hay de los dos tipos de diabetes, y se comparan con una población control que carece de esta patología.

Los objetivos secundarios son:

- Comparar la excreción de los oligoelementos cromo y cinc en orina con la de una población control de sujetos sanos en función de edades y sexo.
- Evaluar la influencia del control metabólico de la Diabetes Mellitus, mediante la determinación de la hemoglobina glucosilada en la excreción urinaria, con el cromo y cinc en la población diabética tipo I tipo II y población control.
- Estudiar la relación entre la excreción de cromo y cinc con la microalbuminuria y la retinopatía.

Diseño del Estudio

Para llevar a cabo este estudio se han tomado muestras de orina en un total de 266 individuos, de los cuales son: 57 individuos sanos, 82 diabéticos tipo I y 127 diabéticos tipo II.

Las observaciones han estado realizadas por el personal clínico contratado por el promotor.

Se recogió también la información referida a características físicas del individuo, como la talla y el peso, y además se midió la hemoglobina, la creatinina, la insuficiencia renal, la hipertensión, el antidiabético utilizado, la tensión, la microalbuminuria, ...

Material y Métodos

Material

Para el estudio en cuestión se dispone de una base de datos que refleja el valor de las diferentes variables, tomadas por personal clínico, para los individuos, sobre la presencia de diferentes tipos de diabetes, o bien sin presencia del factor.

Lectura y Validación de la Base de Datos

La lectura, manipulación y validación de la base de datos ha sido realizada con el software: SAS v8.0, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.

Se ha realizado una validación de la consistencia interna de las variables de la base de datos así como de los valores fuera de rango y valores faltantes para asegurar totalmente su fiabilidad. Una vez finalizado el proceso de validación la base de datos ha sido cerrada.

Variables a Analizar

Para proceder con el análisis estadístico se han clasificado las variables en alguno de estos tipos:

Variable Explicativa Principal: Diabetes

Variables Respuesta Cuantitativas primarias: Cromo y Cinc

Variables Explicativas Cualitativas o Factores: Retinopatía diabética proliferativa, Retinopatía no proliferativa, neuropatía diabética incipiente, neuropatía diabética establecida, insuficiencia renal, hipertensión arterial, dislipemia, neuropatía, MET antidiabético oral, SU antidiabético oral, Insulina.

Variables Explicativas Cuantitativas o Covariables: Edad en años, peso en kg, talla en metros, índice de masa corporal, tensión sistólica, tensión diastólica, hemoglobina glucosilada, microalbuminuria, años evolución de la diabetes, años evolución de la hipertensión, proteinuria, creatinina.

Se han categorizado las siguientes variables:

IMC

Bajopeso	<20
Normopeso	[20 , 25)
Sobrepeso (obesidad 1)	[25 , 30)
Obesidad 2	[30 , 35)
Obesidad 3	[35 , 40)
Obesidad Mórbida o extrema	≥40

Años evolución hipertensión

Entre 0 y 3 años	[0 , 3)
Entre 3 y 10 años	[3 , 10)
Entre 10 y 20 años	[10 , 20)
Entre 20 y 45 años	[20 , 45]

Años evolución de la diabetes

Entre 0 y 4 años	[0 , 4]
Entre 4 y 9 años	(4 , 9]
Entre 9 y 14 años	(9 , 14]
Entre 14 y 19 años	(14 , 19]
Entre 19 y 24 años	(19 , 24]
Entre 24 y 29 años	(24 , 29]
Entre 29 y 35 años	(29 , 35]

Edad

Entre 0 y 31 años	[0 , 31]
Entre 31 y 42 años	(31,42]
Entre 42 y 54 años	(42,54]
Entre 54 y 63 años	(54,63]
Entre 63 y 79 años	(63,79]
Mayor de 79 años	>79

Cromo

- 1 Si la cantidad de cromo en orina es menor o igual a 58.3.
- 2 Si la cantidad de cromo en orina es entre 58.3 y 73.2.
- 3 Si la cantidad de cromo en orina es entre 73.2 y 81.6.
- 4 Si la cantidad de cromo en orina es entre 81.6 y 107.2.
- 5 Si la cantidad de cromo en orina es entre 107.2 y 248.
- 6 Si la cantidad de cromo en orina es superior a 248.

Cinc

- 1 Si la cantidad de cinc en orina es menor o igual a 673.
- 2 Si la cantidad de cinc en orina es entre 673 y 767.
- 3 Si la cantidad de cinc en orina es entre 767 y 906.
- 4 Si la cantidad de cinc en orina es entre 906 y 1414.
- 5 Si la cantidad de cinc en orina es entre 1414 y 2519.
- 6 Si la cantidad de cinc en orina es superior a 2519.

Peso kg

- 1 Si el peso del paciente es menor o igual a 62 kg.
- 2 Si el peso del paciente es entre 62 y 73 kg.

- 3 Si el peso del paciente es entre 73 y 82 kg.
 4 Si el peso del paciente es mayor a 82 kg.

Mal24h

De 0 a 29	[0 , 29)
De 29 a 300	[29, 300)
Superior a 300	>300

Talla

Menor o igual a 1,57 metros	≥ 1.57
Entre 1,57 y 1,63 metros	(1.57 , 1.63]
Entre 1,63 y 1,7 metros	(1.63 , 1.7]
Entre 1,7 y 1,91 metros	(1.7 , 1.91]
Mayor que 1,91 metros	> 1.91

Hemoglobina glucosilada

Cero	=0
Menor o igual a 6	(0 , 6]
Entre 6 y 10	(6 , 10]
Entre 10 y 14	(10 , 14]
Mayor a 14	>14

Dieta kilocalorías diarias

Cero	=0
Menor o igual a 1500 Kcal	(0 , 1500]
Entre 1500 y 1800 kcal	(1500 , 1800]
Entre 1800 y 3000 kcal	(1800 , 3000]
Mayor de 3000 kcal	>3000

Creatinina

Cero	=0
Menor o igual a 0.8	(0 , 0.8]
Entre 0.8 y 0.9	(0.8 , 0.9]
Entre 0.9 y 1.04	(0.9 , 1.04]
Mayor que 1.04	>1.04

Unidades Experimentales Incluidas en el Análisis

Se incluyeron distintos pacientes según los criterios de inclusión y exclusión descritos en el protocolo del estudio.

Métodos Estadísticos

El análisis estadístico ha sido realizado con el software: SPSS.

Las decisiones estadísticas se han realizado tomando como nivel de significación el valor 0,05.

Resumen Descriptivo

Se han obtenido tablas resumen para todas las variables almacenadas en función de la variable explicativa principal siguiendo el procedimiento detallado a continuación:

Variables Cualitativas: Tabla de frecuencias con las frecuencias relativas y absolutas para cada uno de los grupos de la variable explicativa principal y globalmente.

Variables Cuantitativas: Tabla con los estadísticos de resumen: N, Media, Desviación Estándar, y Valores Máximo y Mínimo; para cada grupo de la variable explicativa principal y globalmente.

Análisis de la Homogeneidad Basal

Para asegurar que los grupos de la variable explicativa principal son homogéneos en función de:

- Valores iniciales de las Variables respuesta
- Posibles factores de riesgo
- Otras variables que puedan influir en la respuesta

se han realizado análisis de homogeneidad basal bivariantes utilizando la variable explicativa principal como variable independiente siguiendo el procedimiento detallado a continuación:

Variables Cualitativas: Se ha utilizado la prueba de homogeneidad de distribuciones discretas adecuada (Test Ji-Cuadrado, Exacto de Fisher o Ji-Cuadrado con la corrección de Yates) en función del cumplimiento de los criterios de aplicación.

Variables Cuantitativas Ordinales: Se ha utilizado el modelo no paramétrico adecuado (Test de Mann-Whitney-Wilcoxon o Test de Kruskal-Wallis).

Variables Cuantitativas Continuas: En primer lugar se han analizado las condiciones de aplicación de los diferentes tests (pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk y pruebas de Homogeneidad de varianzas de Levene). Se ha aplicado el modelo lineal o no paramétrico que sea adecuado en función del cumplimiento de los criterios de aplicación (Análisis de la Varianza, Test de Mann-Whitney-Wilcoxon, Test de Kruskal-Wallis, etc.)

En caso de obtener un resultado significativo, se han realizado contrastes 2 a 2 a *posteriori*. Para corregir el error de tipo I, en los contrastes múltiples, los p-valores obtenidos se han corregido mediante la corrección de Dunnet, Tukey o Sidak en función de las condiciones de aplicación.

Análisis Principal

Comparar la excreción de los oligoelementos cromo y cinc en orina, entre los grupos de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2 o controles.

Para el análisis principal se ha realizado el estudio sobre la existencia de dependencias entre la cantidad de cromo y cinc eliminado en la orina y el tipo de diabetes del paciente mediante un modelo de regresión.

En caso de obtener un resultado significativo, se han realizado contrastes 2 a 2 a *posteriori*. Para corregir el error de tipo I, en los contrastes múltiples, los p-valores obtenidos se han corregido mediante la corrección de Dunnet, Tukey o Sidak en función de las condiciones de aplicación.

El análisis principal se ha completado con un modelo de regresión múltiple ajustando la variable tipo de diabetes en función de los posibles factores de riesgo.

Análisis Secundario

El análisis secundario pretende explorar los posibles factores que influyen en la excreción de los oligoelementos cromo y cinc en orina.

Se ha utilizado un modelo de regresión o bien un análisis de la varianza según la naturaleza de la variable estudiada (variables continuas o categóricas respectivamente).

Debido a que las variables respuesta Cromo y Cinc muestran grandes diferencias en función del tipo de diabetes, se ha completado el análisis ajustando el modelo por la variable Tipo de Diabetes. De esta manera se puede comprobar el efecto real de los factores estudiados. Además, se ha evaluado la existencia de interacción entre las variables explicativas.

Se han añadido representaciones gráficas para cada uno de los análisis realizados.

Tablas de Resultados

Resumen Descriptivo y homogeneidad basal: Control vs Diabetes I y II

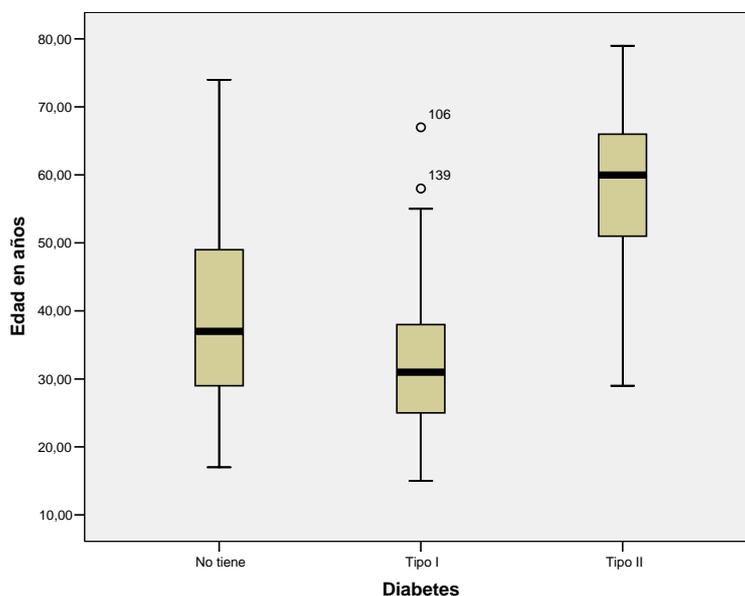
Edad

		diabetes		
		No tiene diabetes	Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Edad en años	Media	39,77	32,93	58,23
	Desviación típica	13,22	11,21	10,82
	Máximo	74,00	67,00	79,00
	Mínimo	17,00	15,00	29,00
	N	57	82	127

La edad media para los individuos sanos es de 40 años.

La edad media para los pacientes afectados de diabetes mellitus I es de 33 años.

La edad media para los pacientes afectados de diabetes mellitus II es de 58 años.



En el diagrama de caja, observamos que la edad en el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo II es superior en media a la edad en el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I, es decir, en general los pacientes de tipo II son pacientes con edad más avanzada que los pacientes de tipo I.

P-valor Prueba T-Student: 0.000, es significativo, existen diferencias significativas entre medias.

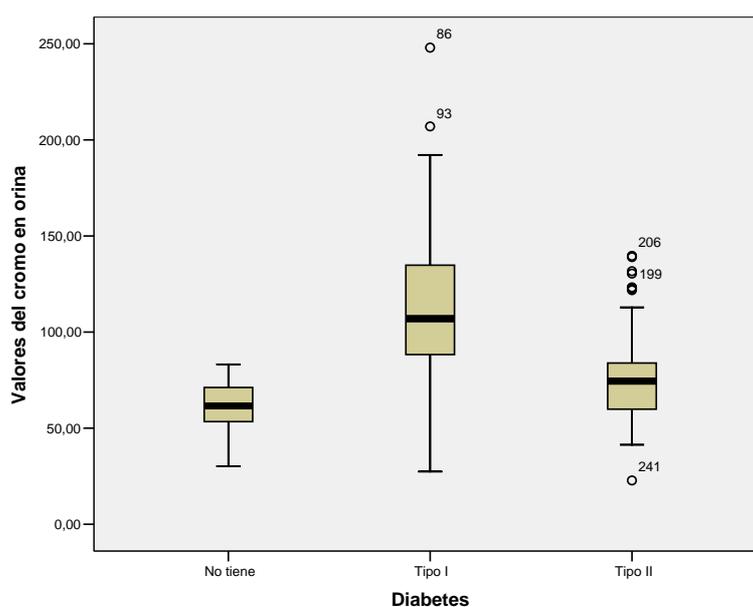
Cromo

		diabetes		
		No tiene diabetes	Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Valores del cromo en orina	Media	62,44	110,23	75,38
	Desviación típica	10,83	40,72	21,48
	Máximo	83,20	248,00	139,70
	Mínimo	30,20	27,40	22,80
	N	57	82	127

Los valores medios de cromo en orina para la población sana son 62.44.

Los valores medios de cromo en orina para los pacientes afectados de diabetes mellitus I son 110.23.

Los valores medios de cromo en orina para los pacientes afectados de diabetes mellitus II son 75.38.



En el diagrama de caja, observamos que los valores de cromo para los dos grupos de diabéticos, no están idénticamente distribuidos. Además, observamos que los valores de cromo para el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo II son inferiores en media respecto a los valores de cromo en el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I. Observamos, también que los individuos que no sufren diabetes los valores de cromo en orina son inferiores en media al grupo de diabéticos.

P_valor prueba ANOVA: 0.000, es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

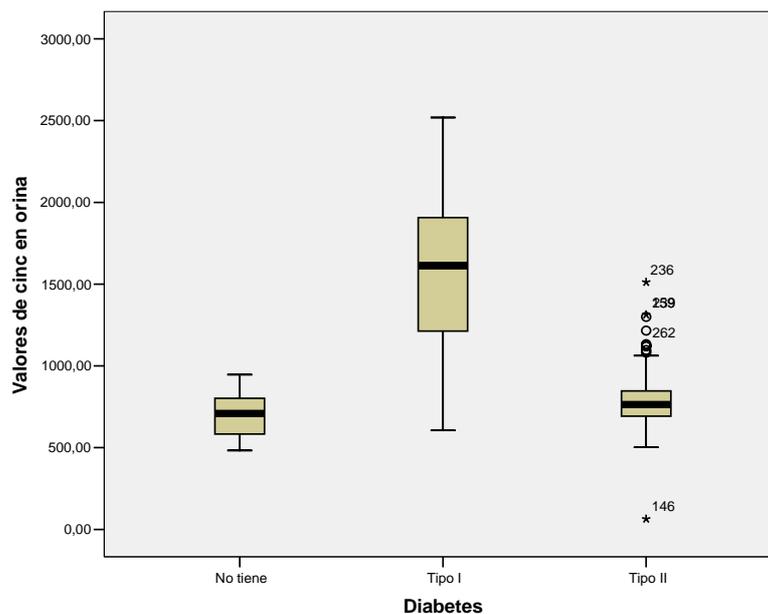
Cinc

		diabetes		
		No tiene diabetes	Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Valores de cinc en orina	Media	701,03	1569,71	779,95
	Desviación típica	128,77	455,87	190,83
	Máximo	947,00	2519,00	1512,00
	Mínimo	483,00	606,00	64,30
	N	57	82	127

Los valores medios de cinc en orina para la población sana son 701.03.

Los valores medios de cinc en orina para los pacientes afectados de diabetes mellitus I son de 1569.71.

Los valores medios de cinc en orina para los pacientes afectados de diabetes mellitus II son 779.95.



En el diagrama de caja, observamos que los valores de cinc para los dos grupos de diabéticos, no están idénticamente distribuidos. Además, observamos que los valores de cinc para el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo II son inferiores en media respecto a los valores de cinc en el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I. Observamos, también que los individuos que no sufren diabetes los valores de cinc en orina son inferiores en media al grupo de diabéticos.

P_valor prueba ANOVA: 0.000 es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

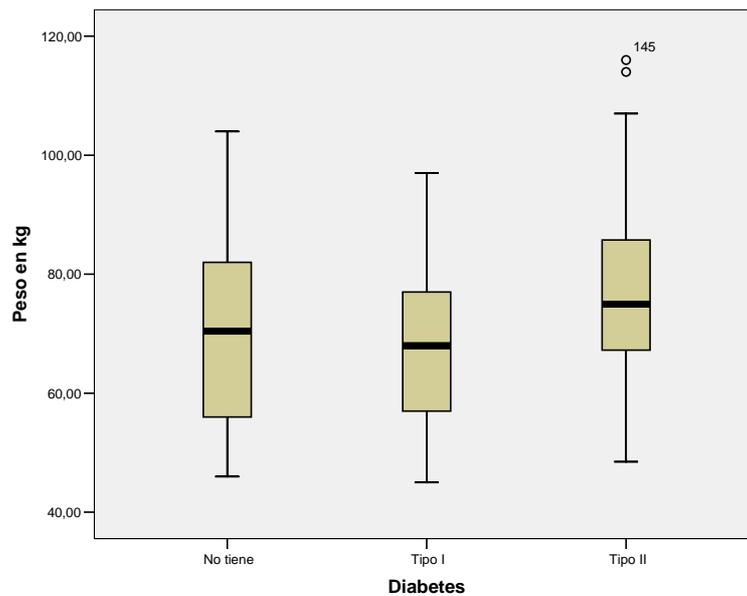
Peso en kg

		diabetes		
		No tiene diabetes	Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Peso en kg	Media	70,79	67,93	77,38
	Desviación típica	15,95	11,51	13,87
	Máximo	104,00	97,00	116,00
	Mínimo	46,00	45,00	48,50
	N	57	82	127

El peso medio en kg para la población sana es de 71 .

El peso medio en kg para los pacientes afectados de diabetes mellitus I es de 68.

El peso medio en kg para los pacientes afectados de diabetes mellitus II es de 77.4.



En el diagrama de caja, observamos que los pacientes afectados de diabetes tipo II y los individuos sanos tienen un peso medio superior a los pacientes afectados de diabetes tipo I.

P-valor Prueba ANOVA: 0.000, es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

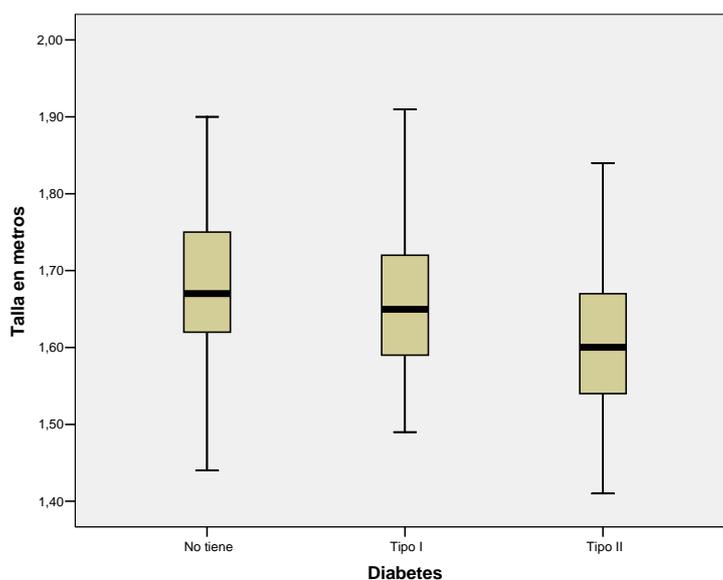
Talla en metros

		diabetes		
		No tiene diabetes	Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Talla en metros	Media	1,68	1,66	1,60
	Desviación típica	,09	,09	,09
	Máximo	1,90	1,91	1,84
	Mínimo	1,44	1,49	1,41
	N	57	82	127

La talla media en la población sana es de 1.68 m.

La talla media en pacientes afectados de diabetes mellitus I es de 1.66 m.

La talla media en pacientes afectados de diabetes mellitus II es de 1.6 m.



En el diagrama de caja, observamos que los pacientes afectados de diabetes tipo I son superiores en talla media que los pacientes afectados de diabetes tipo II, y la población sana es superior en media a la talla del grupo de pacientes diabéticos.

P-valor Prueba ANOVA: 0.000 es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

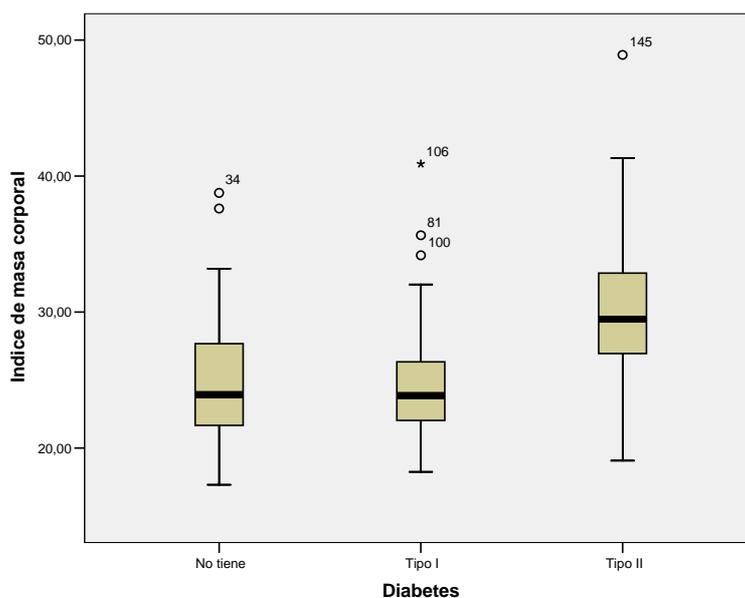
Índice de masa corporal

		diabetes		
		No tiene diabetes	Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Índice de masa corporal	Media	24,86	24,80	30,08
	Desviación típica	4,80	4,02	5,00
	Máximo	38,77	40,90	48,91
	Mínimo	17,30	18,25	19,08
	N	57	82	127

El IMC medio en la población sana es de 24.86.

El IMC medio en pacientes afectados de diabetes mellitus I es de 24.8.

El IMC medio en pacientes afectados de diabetes mellitus II es de 30.



En el diagrama de caja, observamos que los pacientes afectados de diabetes tipo II son mas obesos que los pacientes afectados de diabetes tipo I y que la población sana.

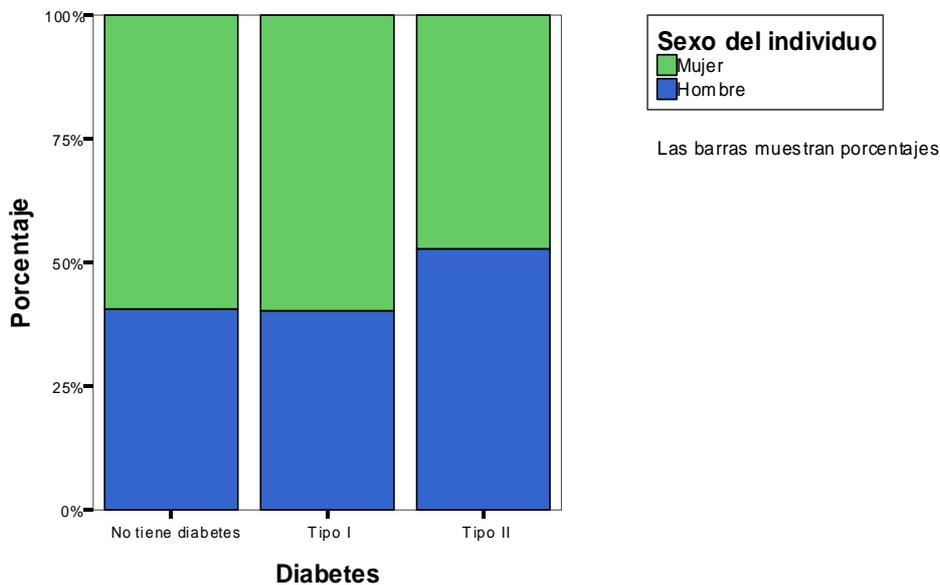
P_valor prueba ANOVA: 0.000 es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

Sexo

		diabetes					
		No tiene diabetes		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%	N	%
Sexo del individuo	Mujer	34	59,6%	49	59,8%	60	47,2%
	Hombre	23	40,4%	33	40,2%	67	52,8%
	Total	57	100,0%	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje de mujeres en el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo I y pacientes sanos es superior que en el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II.

El porcentaje de hombres en el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo I y en el grupo de individuos sanos es menor que en el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II.



P_valor prueba chi-cuadrado: 0.126, es no significativo, entonces aceptamos la hipótesis de independencia.

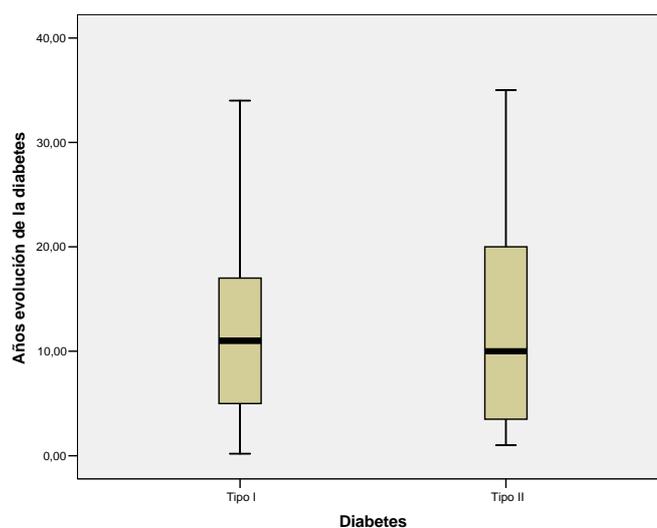
El tipo de diabetes mellitus que padezca el paciente es independiente del sexo.

Resumen Descriptivo y homogeneidad basal: Diabetes I vs Diabetes II

Años evolución de la diabetes

		diabetes	
		Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Años evolución de la diabetes	Media	11,94	12,16
	Desviación típica	8,30	9,64
	Máximo	34,00	35,00
	Mínimo	,20	1,00
	N	82	127

En media, los años de evolución de la diabetes para los pacientes afectados de diabetes mellitus es de 12 años.

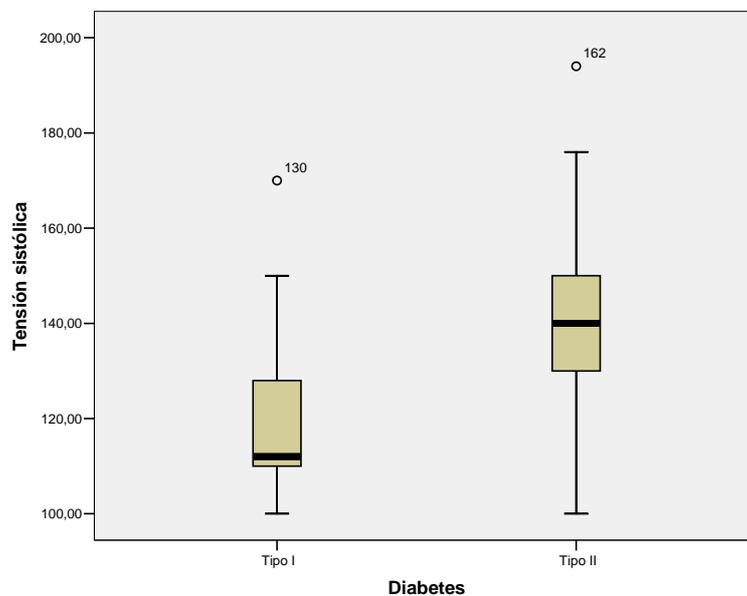


P-valor Prueba T-Student: 0.857, es no significativo, entonces no existen diferencias significativas entre medias. Es decir, el tipo de diabetes es independiente de los años de evolución de la diabetes.

Tensión sistólica

		diabetes	
		Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Tensión sistólica	Media	118,16	138,58
	Desviación típica	13,48	16,75
	Máximo	170,00	194,00
	Mínimo	100,00	100,00
	N	82	127

La tensión sistólica media en pacientes afectados de diabetes mellitus I es de 118.16.
 La tensión sistólica media en pacientes afectados de diabetes mellitus II es de 138.58.



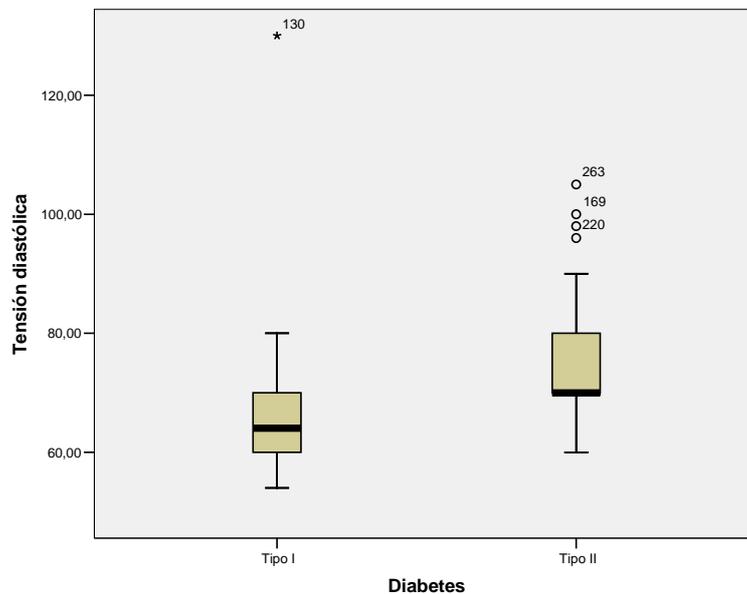
En el diagrama de caja observamos, que los pacientes afectados de diabetes tipo II tienen la tensión sistólica (en media) superior a los pacientes afectados de diabetes tipo I.

P_valor prueba Kruskal Wallis: 0.000 es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

Tensión diastólica

		diabetes	
		Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Tensión diastólica	Media	66,17	74,46
	Desviación típica	9,27	9,78
	Máximo	130,00	105,00
	Mínimo	54,00	60,00
	N	82	127

La tensión diastólica media en pacientes afectados de diabetes mellitus I es de 66.17.
La tensión diastólica media en pacientes afectados de diabetes mellitus II es de 74.46.



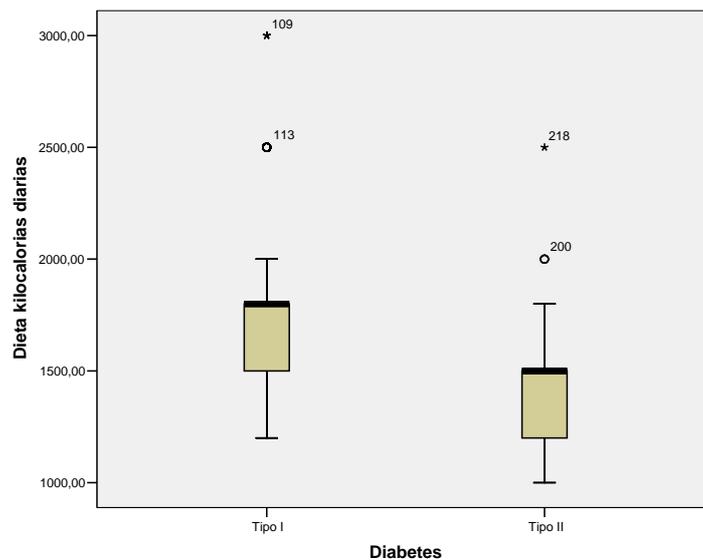
En el diagrama de caja observamos, que los pacientes afectados de diabetes tipo II tienen la tensión diastólica (en media) superior a los pacientes afectados de diabetes tipo I, además observamos que para el grupo de diabetes tipo II hay outliers (individuos que se tienen un comportamiento distinto al grupo).

P_valor prueba Kruskal Wallis: 0.000 es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

Dieta kcal diarias

		diabetes	
		Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Dieta kilocalorias diarias	Media	1808,54	1383,46
	Desviación típica	384,00	237,64
	Máximo	3000,00	2500,00
	Mínimo	1200,00	1000,00
	N	82	127

En media, la dieta de los pacientes afectados de diabetes mellitus I es de 1808.54 kcal.
En media, la dieta de los pacientes afectados de diabetes mellitus II es de 1383.46 kcal.



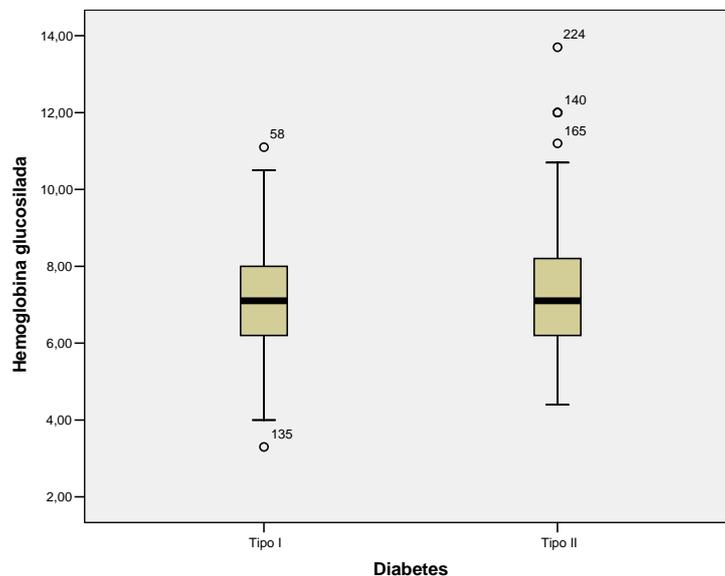
En el diagrama de caja, observamos que la dieta en kcal de los pacientes afectados de diabetes tipo I es superior (en media) que la dieta de los pacientes afectados de diabetes tipo II.

P-valor Prueba T-Student: 0.000 es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

Hemoglobina glucosilada

		diabetes	
		Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Hemoglobina glucosilada	Media	7,19	7,34
	Desviación típica	1,35	1,61
	Máximo	11,10	13,70
	Mínimo	3,30	4,40
	N	82	127

Los valores medios de hemoglobina glucosilada son de 7.



En el diagrama de caja, observamos como los valores de hemoglobina glucosilada para los dos grupos de pacientes afectados de diabetes mellitus ser distribuyen de la misma manera.

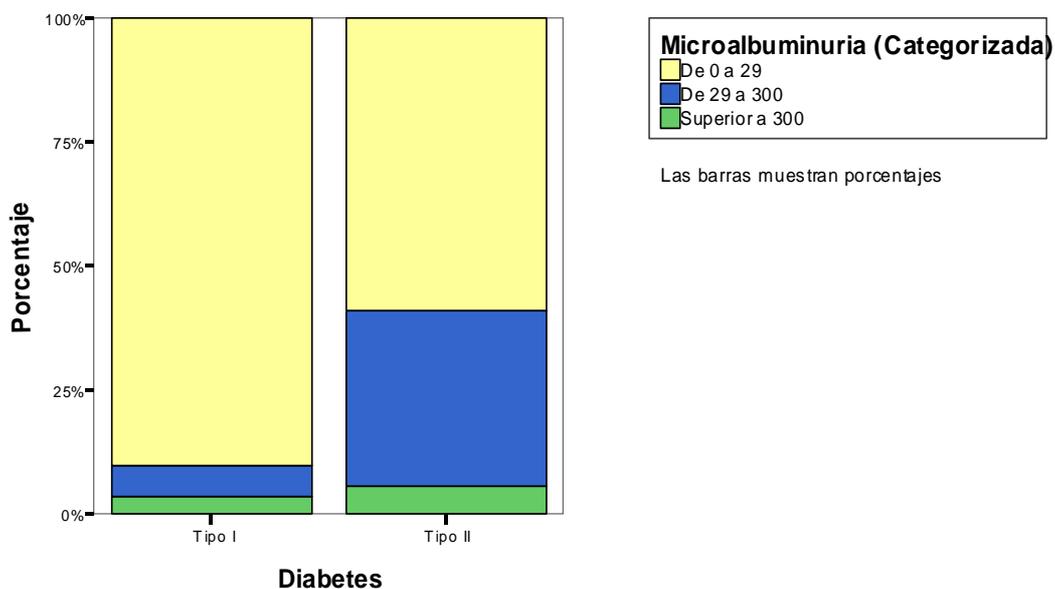
P-valor Prueba T-Student: 0.487 es no significativo, entonces aceptamos la hipótesis de independencia.

Los valores de hemoglobina glucosilada son independientes del tipo de diabetes mellitus que padezca el paciente.

Microalbuminuria

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Microalbuminuria (Categorizada)	De 0 a 29	74	90,2%	75	59,1%
	De 29 a 300	5	6,1%	45	35,4%
	Superior a 300	3	3,7%	7	5,5%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje de pacientes con valores de microalbuminuria bajos es del 90,2% en el grupo de pacientes de diabetes mellitus I y de 59,1% en el grupo diabetes mellitus II.



En el gráfico de barras, observamos que el porcentaje de casos con niveles de microalbuminuria bajos es muy diferente.

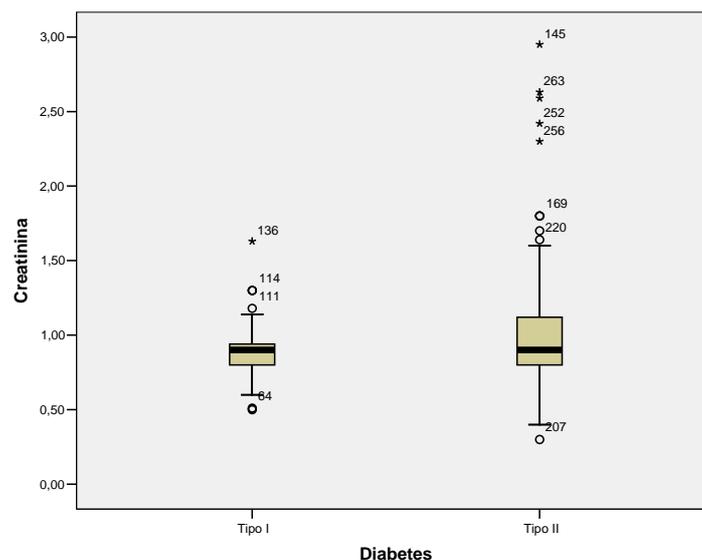
P_valor prueba Chi-cuadrado: 0.000 es significativo, entonces existen diferencias significativas entre los porcentajes.

Creatinina

		diabetes	
		Diabetes tipo I	Diabetes tipo II
Creatinina	Media	,87	1,03
	Desviación típica	,17	,41
	Máximo	1,63	2,95
	Mínimo	,50	,30
	N	82	127

En media, los valores de creatinina de los pacientes afectados de diabetes mellitus I es de 0.87.

En media, los valores de creatinina de los pacientes afectados de diabetes mellitus II es de 1.03.



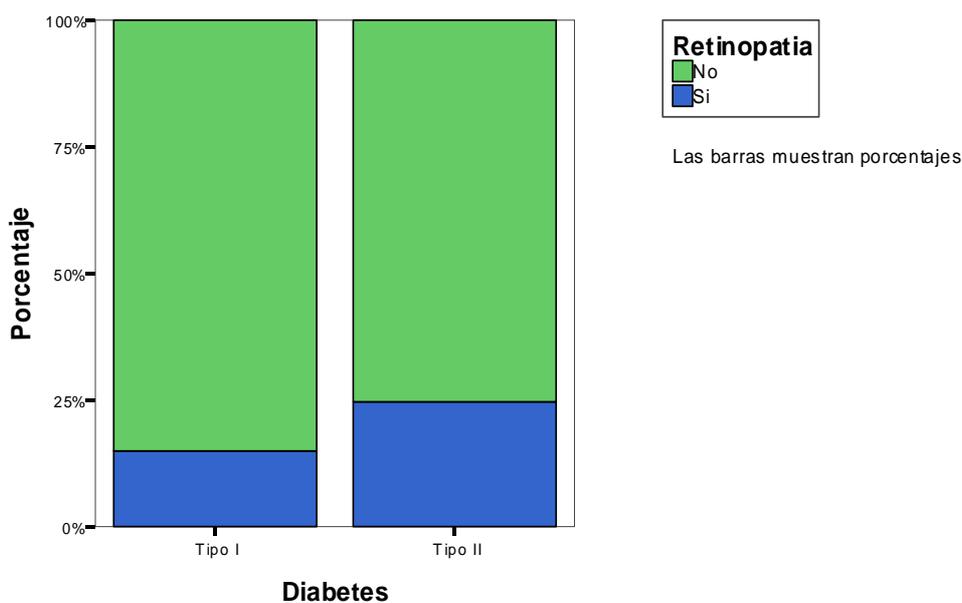
En el diagrama de caja, observamos muchos outliers en el grupo de pacientes afectados por diabetes tipo II, la media se ve afectada y pierde su representatividad.

P_valor prueba Kruskal Wallis: 0.000 es significativo, entonces existen diferencias significativas entre medias.

Retinopatía

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Retinopatía	No	70	85,4%	96	75,6%
	Si	12	14,6%	31	24,4%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje de pacientes con retinopatía es de 14.6 para el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I, y de 24.4 para el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II.

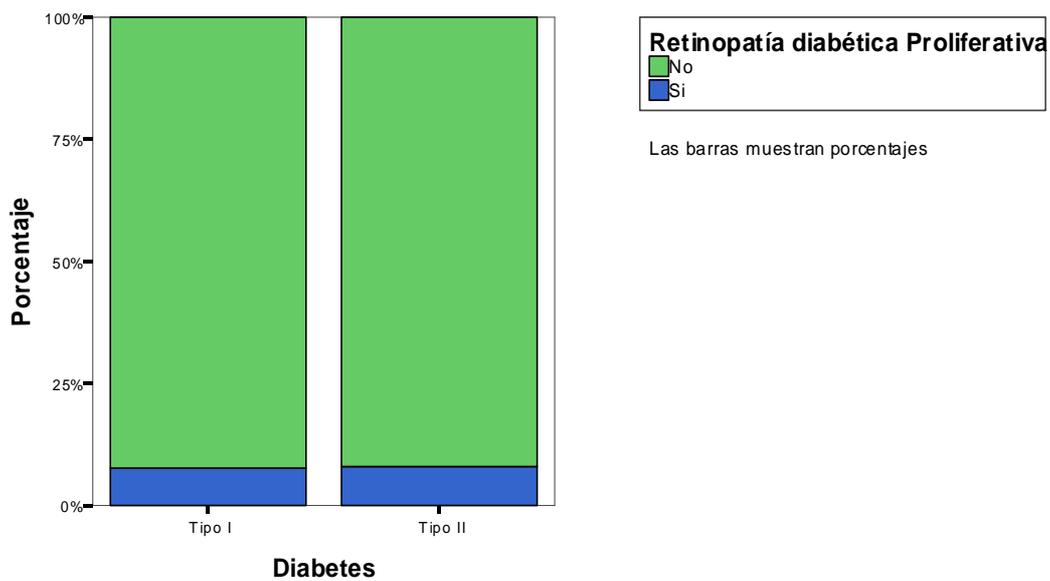


P_valor prueba chi-cuadrado: 0.088, es no significativo, entonces aceptamos la hipótesis de independencía. Es decir, el tipo de diabetes mellitus tipo I y II, que padece el paciente, no influyen nivel estadístico en el parámetro de la retinopatía. Aunque en la gráfica se observe una diferencia entre los dos tipos de diabetes.

Retinopatía diabética proliferativa

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Retinopatía diabética Proliferativa	No	76	92,7%	117	92,1%
	Si	6	7,3%	10	7,9%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje de pacientes con retinopatía diabética proliferativa es de 7.3 para el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I, y de 7.9 para el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II.

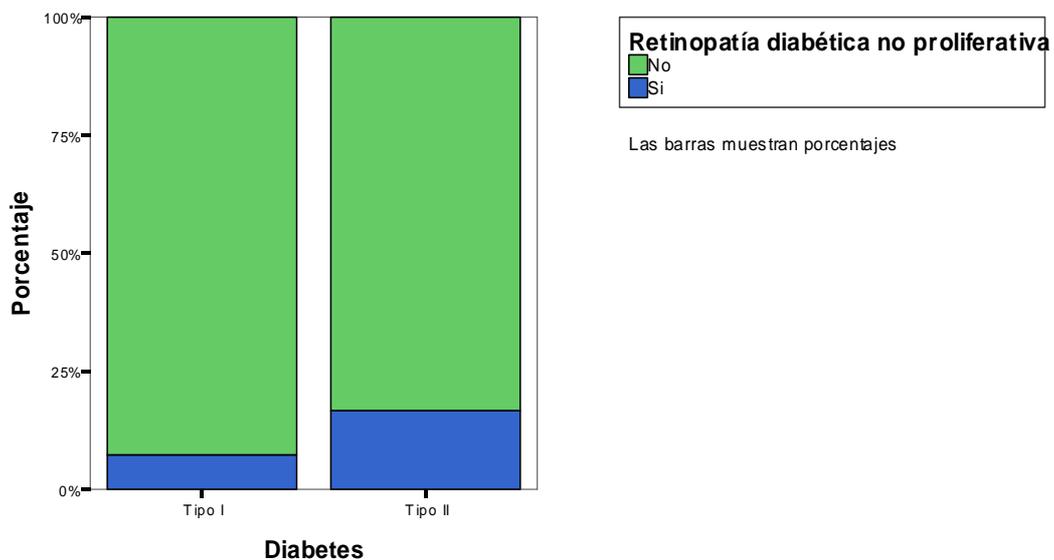


P_valor prueba chi-cuadrado: 0.097, es no significativo, entonces aceptamos la hipótesis de independencia. Es decir, no se observan diferencias ni relación entre los dos parámetros retinopatía y tipo de diabetes mellitus.

Retinopatía diabética no proliferativa

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Retinopatía diabética no proliferativa	No	76	92,7%	106	83,5%
	Si	6	7,3%	21	16,5%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa es de 7.3 para el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I, y de 16.5 para el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II.

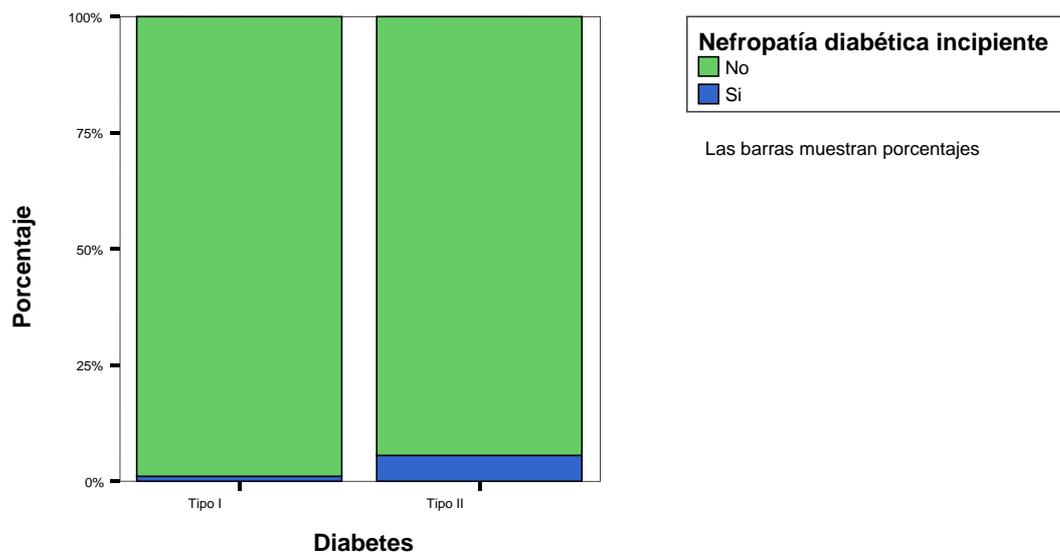


P_valor prueba chi-cuadrado: 0.002 , es significativo, entonces rechazamos la hipótesis de independencia. Entonces, el tipo retinopatía diabética no proliferativa dependerá de si el paciente tiene de diabetes mellitus.

Nefropatía diabética incipiente

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Nefropatía diabética incipiente	No	81	98,8%	120	94,5%
	Si	1	1,2%	7	5,5%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje de pacientes con neuropatía diabética incipiente es de 1.2 para el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I, y de 5.5 para el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II.

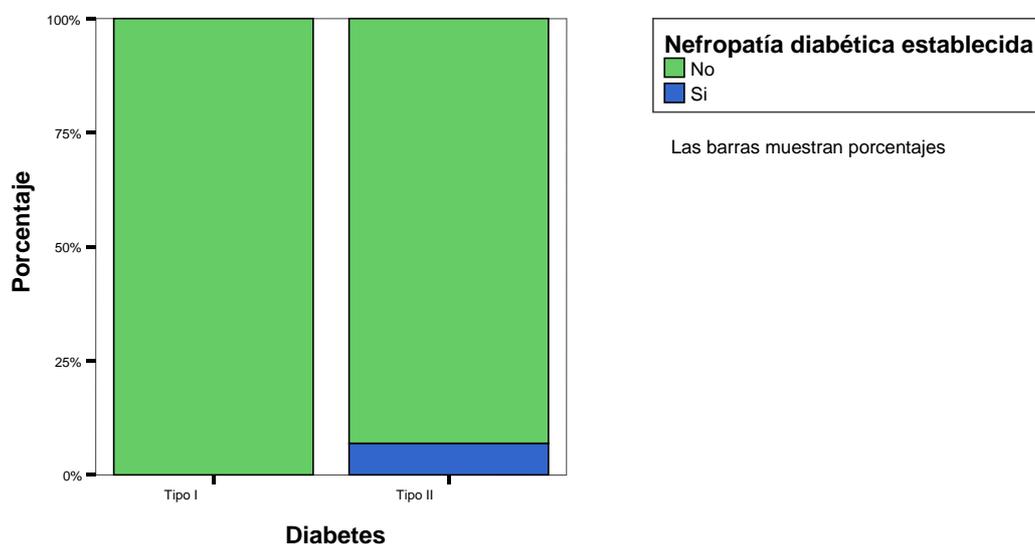


P_valor prueba chi-cuadrado: 0.067, es no significativo, entonces aceptamos la hipótesis de independencia. Es decir, tener diferente tipo de diabetes mellitus no influye en la neuropatía diabética incipiente o no tener, que padece el paciente.

Nefropatía diabética establecida

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Nefropatía diabética establecida	No	82	100,0%	118	92,9%
	Si	0	,0%	9	7,1%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

En el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I no se observan individuos con nefropatía diabética establecida, sin embargo, en el grupo de pacientes afectados por diabetes tipo II observamos un porcentaje del 7.1.

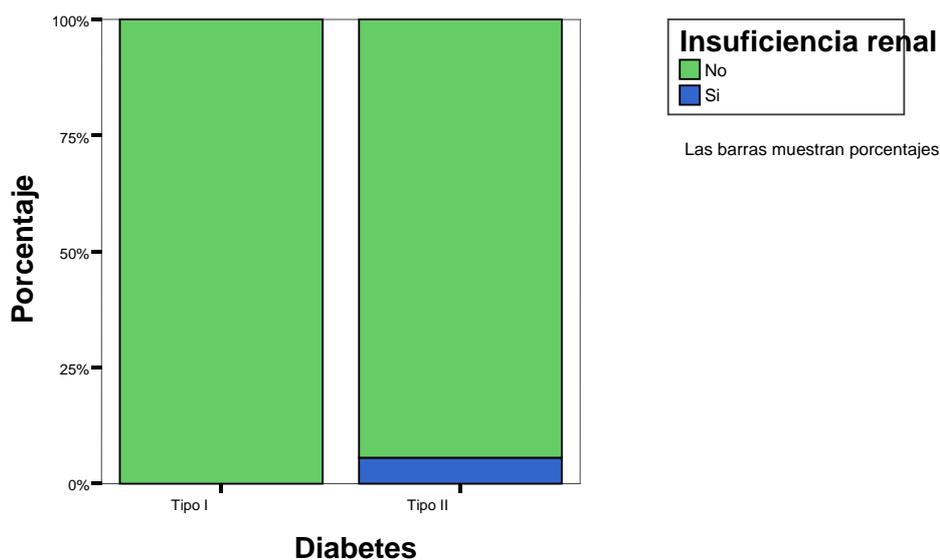


No es posible realizar pruebas estadísticas para contrastar las diferencias entre grupos.

Insuficiencia renal

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Insuficiencia renal	No	82	100,0%	120	94,5%
	Si	0	,0%	7	5,5%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

En el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I no se observan individuos con insuficiencia renal , sin embargo, en el grupo de pacientes afectados por diabetes tipo II observamos un porcentaje del 5.5.

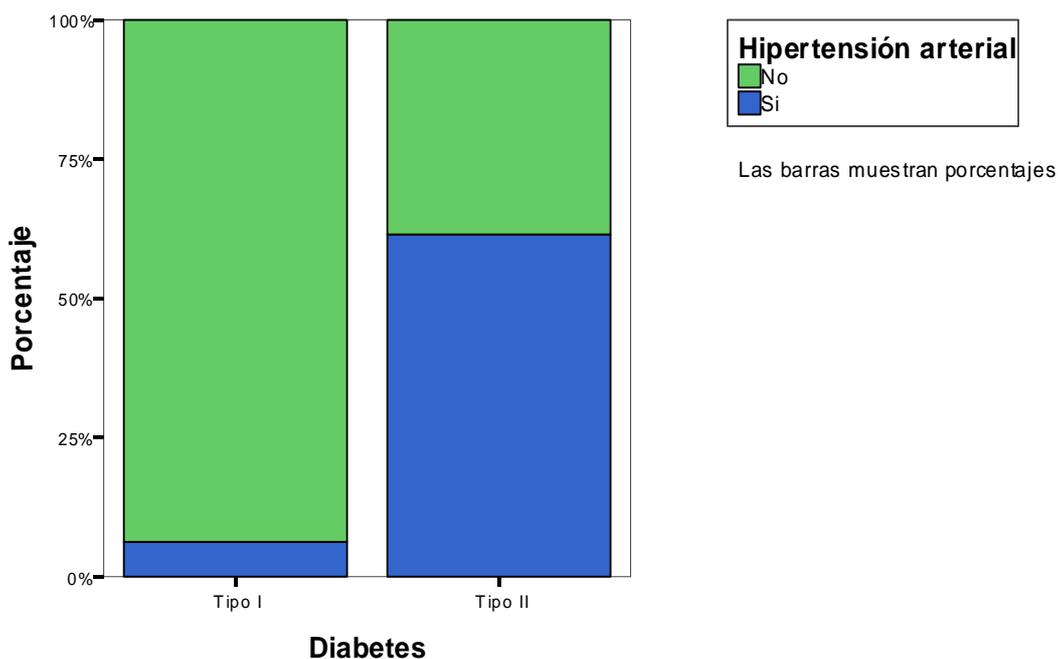


No es posible realizar pruebas estadísticas para contrastar las diferencias entre grupos.

Hipertensión arterial

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Hipertensión arterial	No	77	93,9%	49	38,6%
	Si	5	6,1%	78	61,4%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje observado en el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I, que si tienen hipertensión arterial es de 6.1, y en el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo II es de 61.4.



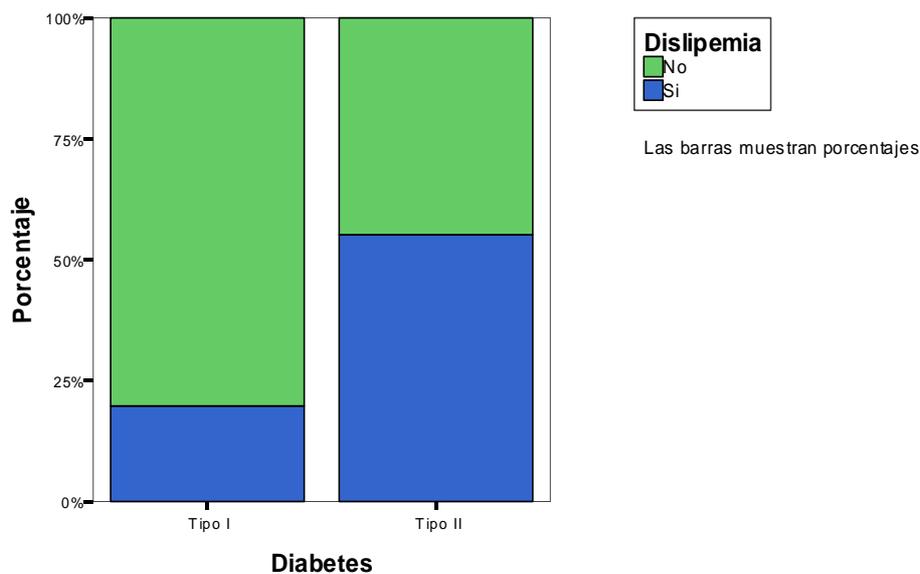
P_valor prueba chi-cuadrado: 0.000, es significativo, entonces rechazamos la hipótesis de independencia. Es decir, tener hipertensión arterial depende del tipo de diabetes mellitus que padezca el individuo.

Observamos en el gráfico de barras, claras evidencias de que un individuo tiene mas probabilidad de sufrir hipertensión arterial si padece diabetes mellitus tipo II.

Dislipemia

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Dislipemia	No	66	80,5%	57	44,9%
	Si	16	19,5%	70	55,1%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje de pacientes con dislipemia es de 19.5 para el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I, y de 55.1 para el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II.



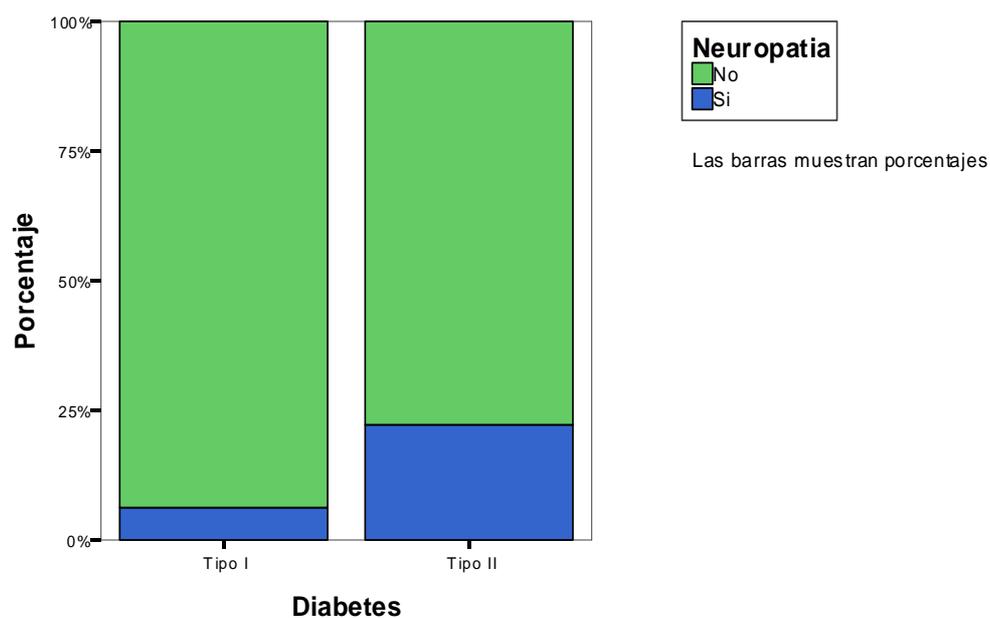
P_valor prueba chi-cuadrado: 0.000, es significativo, entonces rechazamos la hipótesis de independencia. Es decir, tener dislipemia depende del tipo de diabetes mellitus que padezca el individuo.

En el gráfico de barras, observamos que un individuo tiene más probabilidad de sufrir dislipemia si padece diabetes mellitus tipo II, que no si padece diabetes mellitus tipo I.

Neuropatía

		diabetes			
		Diabetes tipo I		Diabetes tipo II	
		N	%	N	%
Neuropatía	No	77	93,9%	99	78,0%
	Si	5	6,1%	28	22,0%
	Total	82	100,0%	127	100,0%

El porcentaje de pacientes con neuropatía es de 6.1 para el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo I, y de 22 para el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II.



P_valor prueba chi-cuadrado: 0.000, es significativo, entonces rechazamos la hipótesis de independencia.

Tener neuropatía dependerá del tipo de diabetes que tenga el individuo.

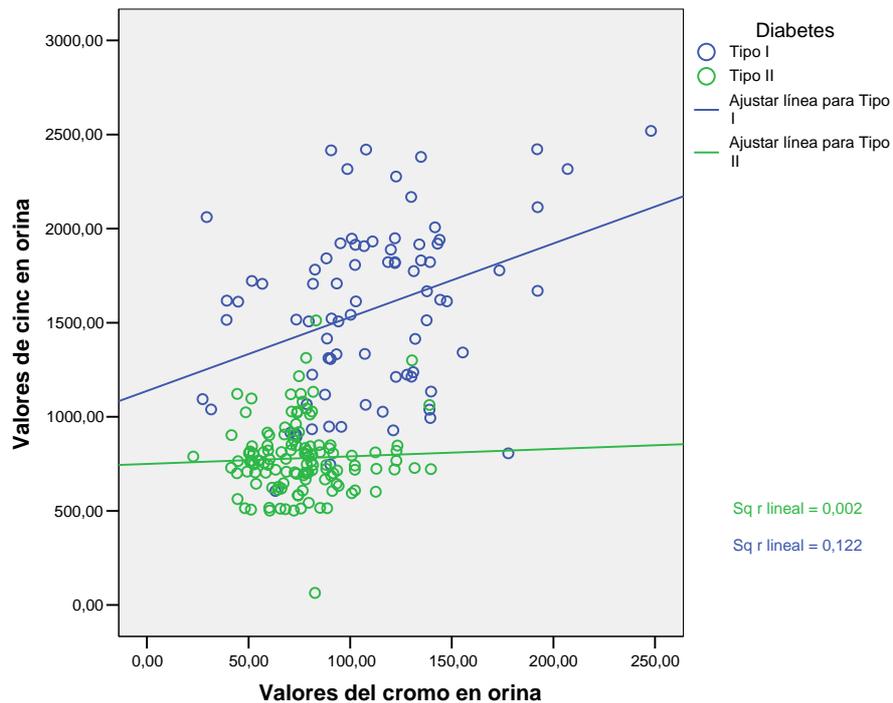
Análisis Principal

- Evaluación de la eliminación de cromo y cinc en la orina de un grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus tipo II.

diabetes		N	Media
Diabetes tipo I	Valores de cinc en orina	82	1569,7073
	Valores del cromo en orina	82	110,2341
	N válido (según lista)	82	
Diabetes tipo II	Valores de cinc en orina	127	779,9472
	Valores del cromo en orina	127	75,3811
	N válido (según lista)	127	

- Valoración de las diferencias existentes en la excreción de cromo y cinc entre los afectados de diabetes mellitus tipo I y diabetes mellitus tipo II.

P_valor prueba T-Test: 0.000 es significativo, entonces rechazamos la hipótesis de independencia. Existen diferencias significativas entre los valores de cromo y cinc en orina para los diabéticos mellitus I y los diabéticos mellitus II.



En el gráfico de dispersión observamos que en media los valores de cinc y cromo para diabéticos tipo I son superiores a los valores de cromo y cinc de los pacientes de diabetes tipo II.

En el grupo de pacientes diabéticos I la relación entre los valores de cromo y valores de cinc tiene una tendencia creciente. Es decir, a mayores valores de cinc obtendremos mayor valores de cromo. Sin embargo, para el grupo de pacientes diabéticos II no hay relación entre los valores de cinc y cromo en orina.

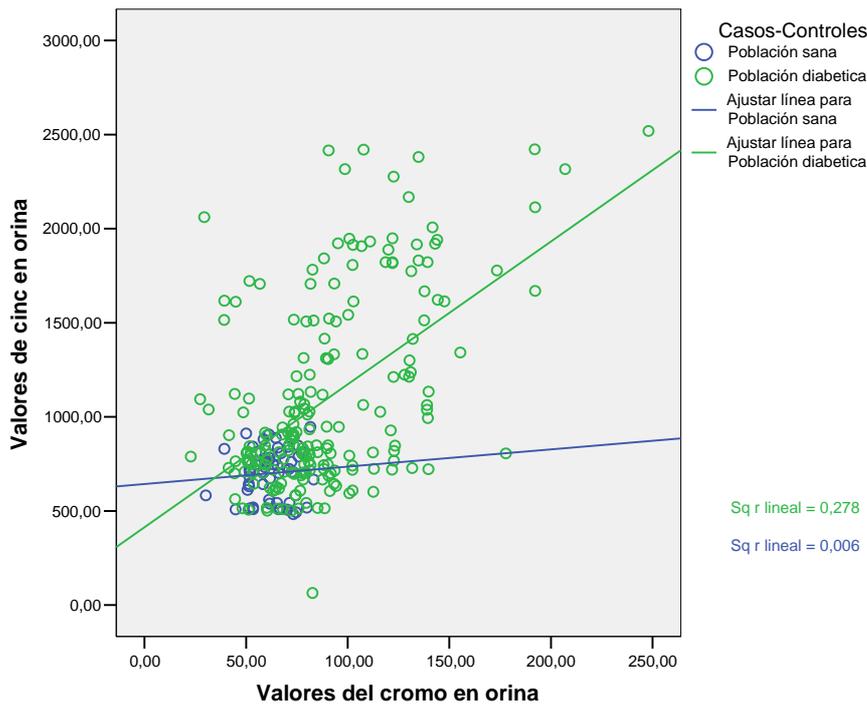
- Comparación de la excreción de los oligoelementos cromo y cinc en una población sana (control) y una población diabética (casos).

P_valor prueba T-Test: 0.000 es significativo, entonces rechazamos la hipótesis de independencia.

Existen diferencias significativas entre medias, para los valores de cromo en pacientes afectados de diabetes mellitus y sujetos sanos.

P_valor prueba T-Test: 0.000 es significativo, entonces rechazamos la hipótesis de independencia.

Existen diferencias significativas entre medias, para los valores de cinc en pacientes afectados de diabetes mellitus y sujetos sanos.



En el gráfico de dispersión se observa, que los valores de cinc y cromo en orina para la población diabética tienen una relación con tendencia creciente. Para valores grandes de cromo obtendremos valores grandes de cinc, y para valores pequeños de cromo obtendremos valores pequeños de cinc.

Para la población sana observamos no existe relación entre los valores de cromo y cinc. Además, la población diabética es superior en media (cromo-cinc) a la población sana.

- Evaluación de la eliminación de cromo y cinc en la orina de un grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II y individuos sanos.

ANOVA

Valores del **chromo** en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	92248,005	2	46124,003	60,960	,000
Intra-grupos	198991,858	263	756,623		
Total	291239,863	265			

La tabla de la ANOVA nos da el nivel de significación de 0.000, es decir hay diferencias significativas entre las medias de los valores de cromo en orina para los distintos grupos de individuos (sanos, diabéticos I y diabéticos II).

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Valores del cromo en orina
Bonferroni

(I) diabetes	(J) diabetes	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
No tiene diabetes	No tiene diabetes					
	Diabetes tipo I	-47,79204(*)	4,74354	,000	-59,2211	-36,3630
	Diabetes tipo II	-12,93900(*)	4,38540	,010	-23,5051	-2,3728
Diabetes tipo I	No tiene diabetes	47,79204(*)	4,74354	,000	36,3630	59,2211
	Diabetes tipo I					
	Diabetes tipo II	34,85304(*)	3,89676	,000	25,4642	44,2419
Diabetes tipo II	No tiene diabetes	12,93900(*)	4,38540	,010	2,3728	23,5051
	Diabetes tipo I	-34,85304(*)	3,89676	,000	-44,2419	-25,4642
	Diabetes tipo II					

* La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

En la tabla de comparaciones múltiples observamos los niveles de significación menores a 0.05, entonces existen diferencias significativas entre los valores medios de cromo en orina para los tres grupos.

ANOVA

Valores de cinc en orina					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	37847810,325	2	18923905,162	222,684	,000
Intra-grupos	22350038,711	263	84981,136		
Total	60197849,036	265			

La tabla de la ANOVA nos da el nivel de significación de 0.000, es decir hay diferencias significativas entre los valores de cinc en orina para los distintos grupos de individuos (sanos, diabéticos I y diabéticos II).

Comparaciones múltiples

Variable dependiente: Valores de cinc en orina
Bonferroni

(I) diabetes	(J) diabetes	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
No tiene diabetes	No tiene diabetes					
	Diabetes tipo I	-868,6774(*)	50,27179	,000	-989,8019	-747,5531
	Diabetes tipo II	-78,91742	46,47623	,272	-190,8968	33,0620
Diabetes tipo I	No tiene diabetes	868,67749(*)	50,27179	,000	747,5531	989,8019
	Diabetes tipo I					
	Diabetes tipo II	789,76007(*)	41,29768	,000	690,2578	889,2623
Diabetes tipo II	No tiene diabetes	78,91742	46,47623	,272	-33,0620	190,8968
	Diabetes tipo I	-789,7600(*)	41,29768	,000	-889,2623	-690,2578
	Diabetes tipo II					

* La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

En la tabla de comparaciones múltiples observamos que existen diferencias entre medias para los individuos sanos y los pacientes diabéticos mellitus I, también existen diferencias significativas entre medias para los diabéticos tipo II y los diabéticos tipo I. Entonces los valores medios de cinc en orina son distintos para el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo I comparados con el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo II y los pacientes sanos. Entre los pacientes afectados de diabetes tipo II y los individuos sanos no existen diferencias significativas entre los valores medios de cinc en orina.

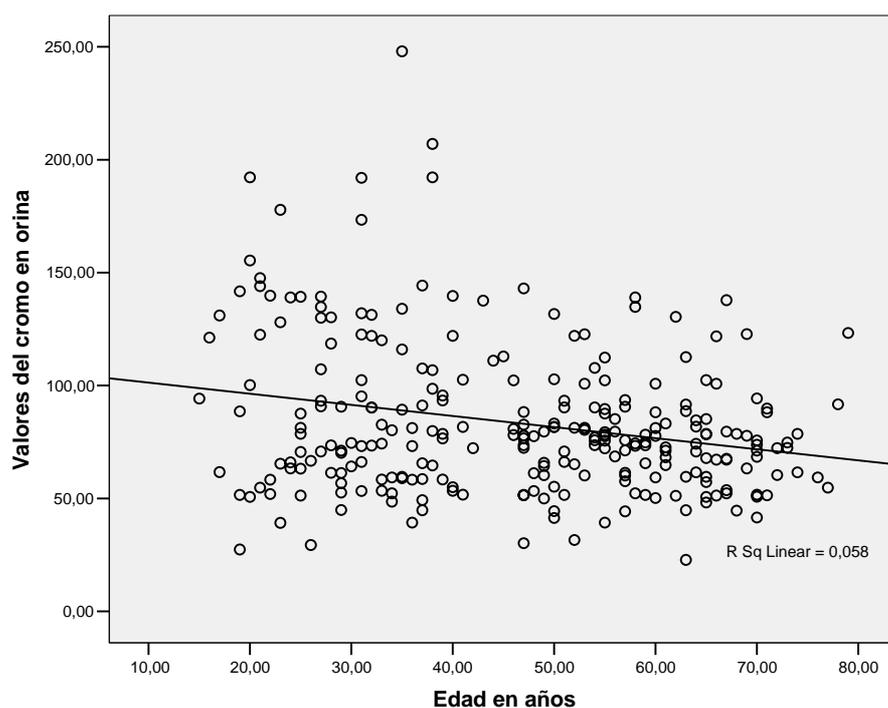
Análisis Secundario

Edad en años

Edad en años vs cromo

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	106,185	6,003		17,689	,000
	Edad en años	-,491	,122	-,241	-4,028	,000

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



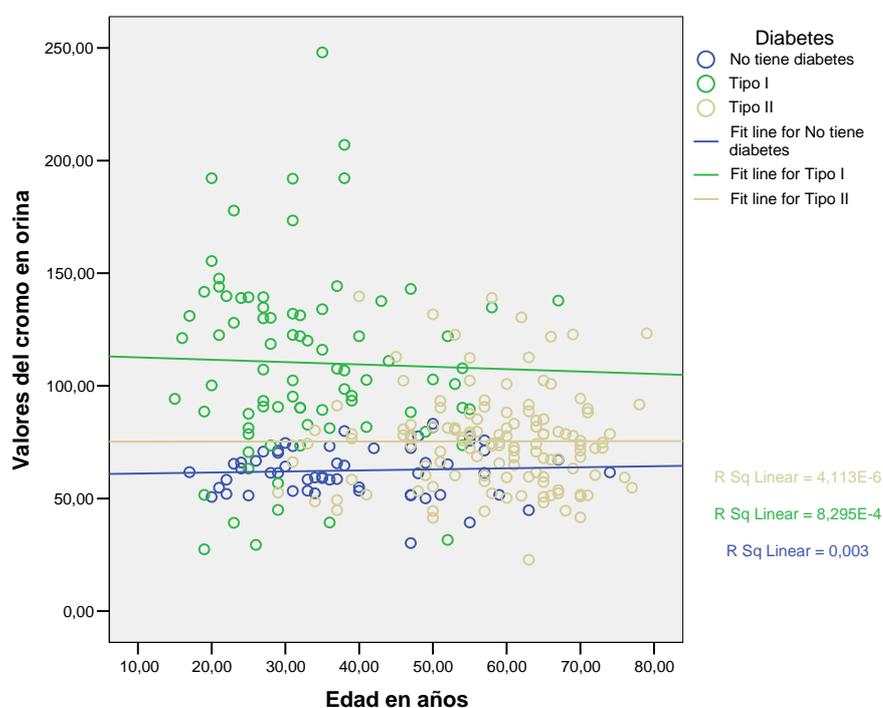
A pesar de que en este gráfico se observa cierta asociación entre la edad y los niveles de cromo, este gráfico es confuso ya que los individuos con mayor edad pertenecen básicamente al grupo Diabetes Tipo II y los individuos jóvenes con valores altos de cromo pertenecen básicamente al grupo Diabetes Tipo I. Es necesario ajustar el análisis en función del tipo de diabetes para comprobar si la edad influye en los niveles de cromo.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	92256,793 ^a	3	30752,264	40,491	,000
Intersección	117729,800	1	117729,800	155,014	,000
Edad	8,788	1	8,788	,012	,914
diabetes	75392,261	2	37696,131	49,634	,000
Error	198983,070	262	759,477		
Total	2139317,74	266			
Total corregida	291239,863	265			

a. R cuadrado = ,317 (R cuadrado corregida = ,309)



En el análisis ajustado por el tipo de diabetes, se puede comprobar que no existe una relación estadísticamente significativa entre la variable edad y los valores de cromo en orina al ajustar el modelo según el tipo de diabetes, (Prueba ANOVA: p-valor=0.914).

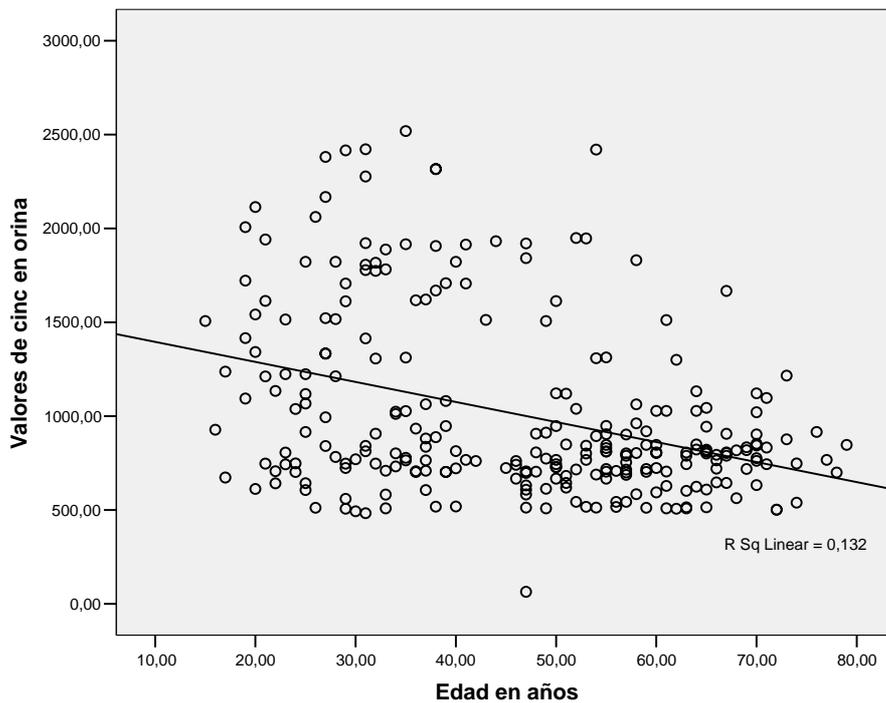
Además, no se observa un efecto diferente de la edad según el tipo de diabetes (la interacción entre diabetes y edad no es estadísticamente significativa).

Edad en años vs cinc

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	1502,504	82,831		18,139	,000
	Edad en años	-10,673	1,683	-,364	-6,342	,000

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



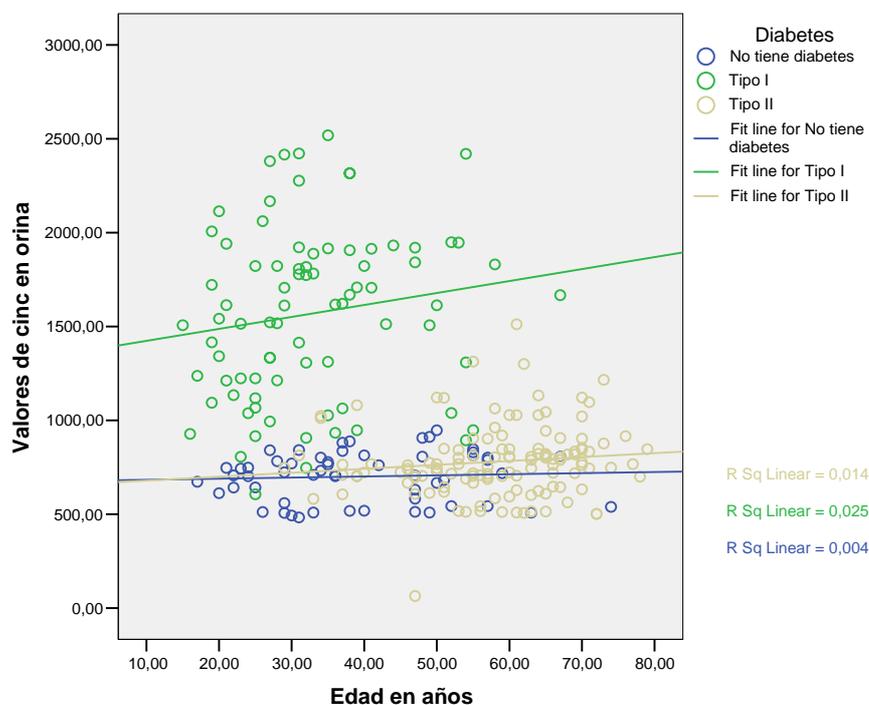
A pesar de que en este gráfico se observa cierta asociación entre la edad y los niveles de cinc, este gráfico es confuso ya que los individuos con mayor edad pertenecen básicamente al grupo diabetes Tipo II y los individuos jóvenes con valores altos de cinc pertenecen básicamente al grupo diabetes Tipo I. Es necesario ajustar el análisis en función del tipo de diabetes para comprobar si la edad influye en los niveles de cinc.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	38144490,9 ^a	3	12714830	151,056	,000
Intersección	13392419,2	1	13392419	159,106	,000
Edad	296680,622	1	296680,622	3,525	,062
diabetes	30186003,4	2	15093002	179,309	,000
Error	22053358,1	262	84173,122		
Total	329665075	266			
Total corregida	60197849,0	265			

a. R cuadrado = ,634 (R cuadrado corregida = ,629)



En el análisis ajustado por el tipo de diabetes, se puede comprobar que existe una ligera relación entre los niveles de cinc y la edad en el grupo de diabetes tipo I. A mayor edad, los valores de cinc aumentan ligeramente. En el grupo control y en el grupo de diabetes tipo II, no existe relación entre la edad y los valores de cinc. A pesar de lo observado, esta tendencia no es estadísticamente significativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.062).

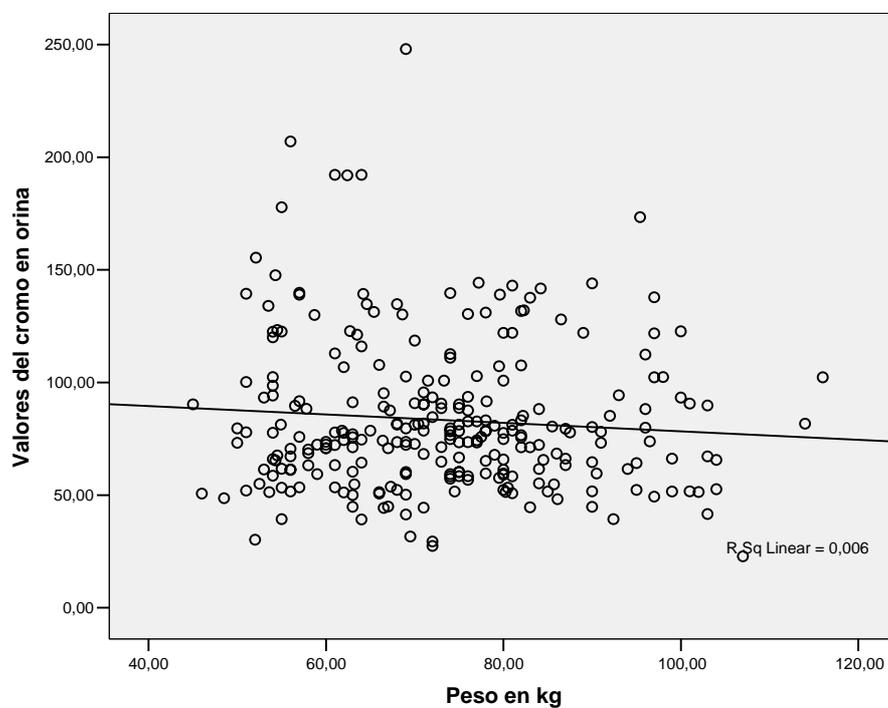
Peso en kg

Peso en kg vs cromo

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	
1	(Constante)	97,006	10,601		9,151	,000
	Peso en kg	-,187	,142	-,081	-1,312	,191

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



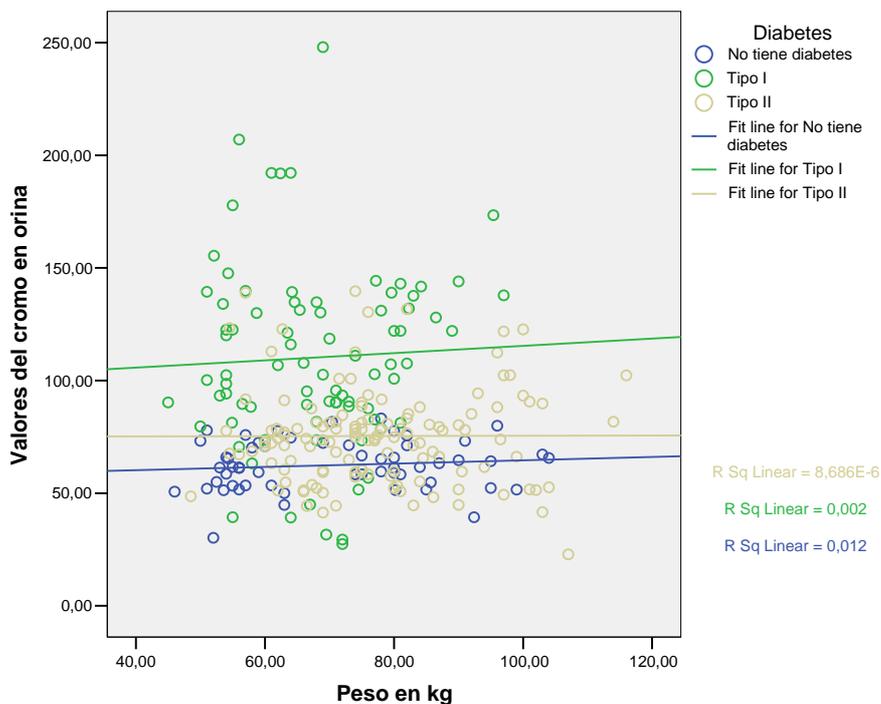
En este gráfico no se observa asociación entre el peso y los niveles de cromo. La asociación no es estadísticamente significativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.191).

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	92416,228 ^a	3	30805,409	40,594	,000
Intersección	56186,012	1	56186,012	74,039	,000
PesoKg	168,223	1	168,223	,222	,638
diabetes	90528,765	2	45264,382	59,647	,000
Error	198823,635	262	758,869		
Total	2139317,74	266			
Total corregida	291239,863	265			

a. R cuadrado = ,317 (R cuadrado corregida = ,310)



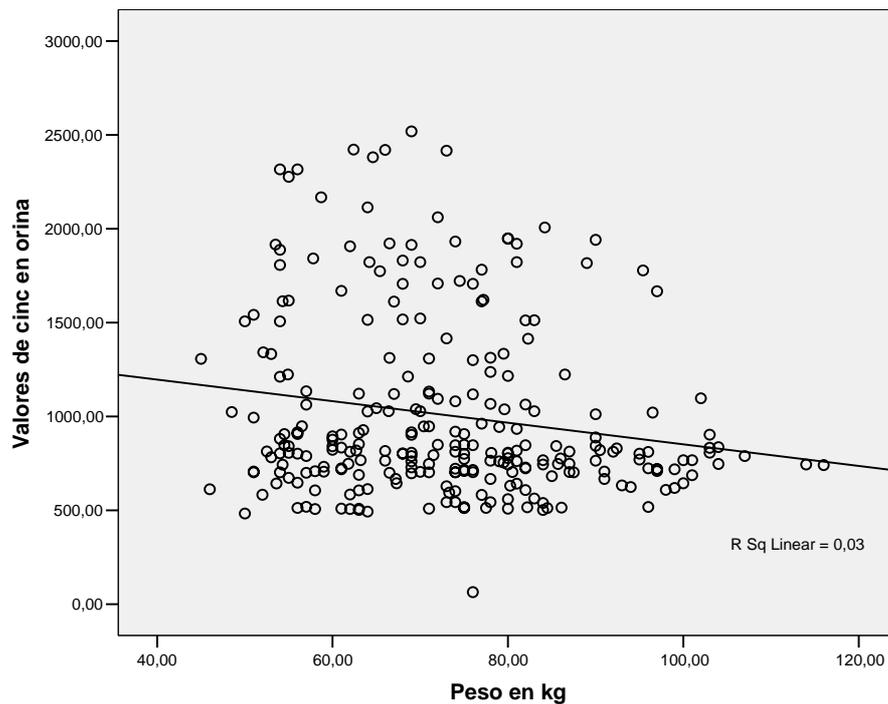
En el análisis ajustado según los tipos de diabetes tampoco se observa asociación entre el Peso y los niveles de cromo (Prueba ANOVA: p-valor=0.638).

Peso en kg vs cinc

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	1426,211	150,616		9,469	,000
	Peso en kg	-5,745	2,024	-,172	-2,839	,005

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



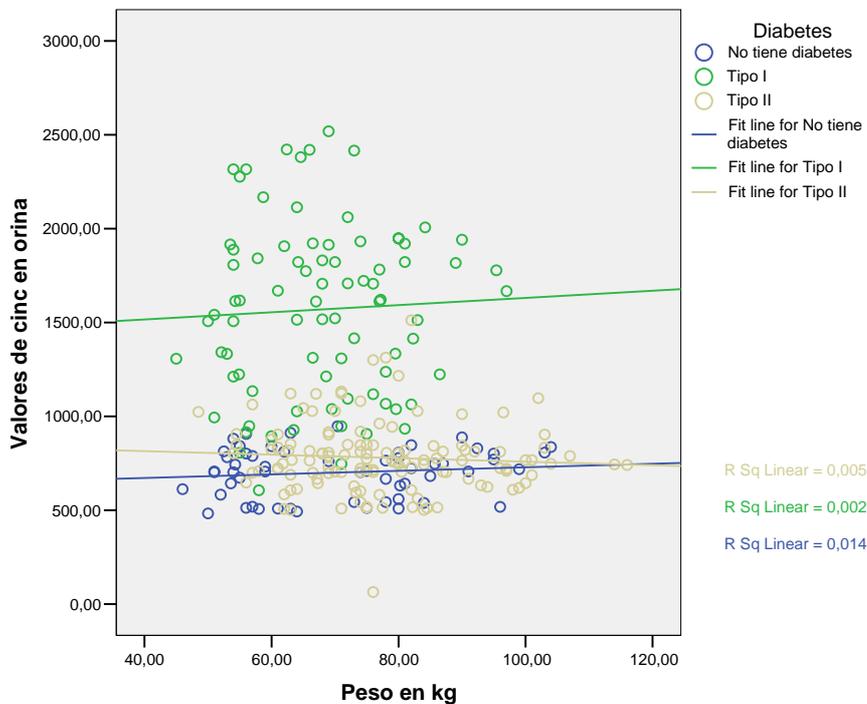
En este gráfico se observa una relación estadísticamente significativa entre la variable peso y los valores de cinc en orina ($p=0.005$). Sin embargo, esta asociación puede ser confusa debido a que los individuos del grupo diabetes tipo I tienen valores de cinc altos y peso inferior a los otros grupos.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	37850363,2 ^a	3	12616788	147,918	,000
Intersección	9132635,84	1	9132635,8	107,070	,000
PesoKg	2552,860	1	2552,860	,030	,863
diabete	36066741,0	2	18033370	211,422	,000
Error	22347485,9	262	85295,748		
Total	329665075	266			
Total corregida	60197849,0	265			

a. R cuadrado = ,629 (R cuadrado corregida = ,625)



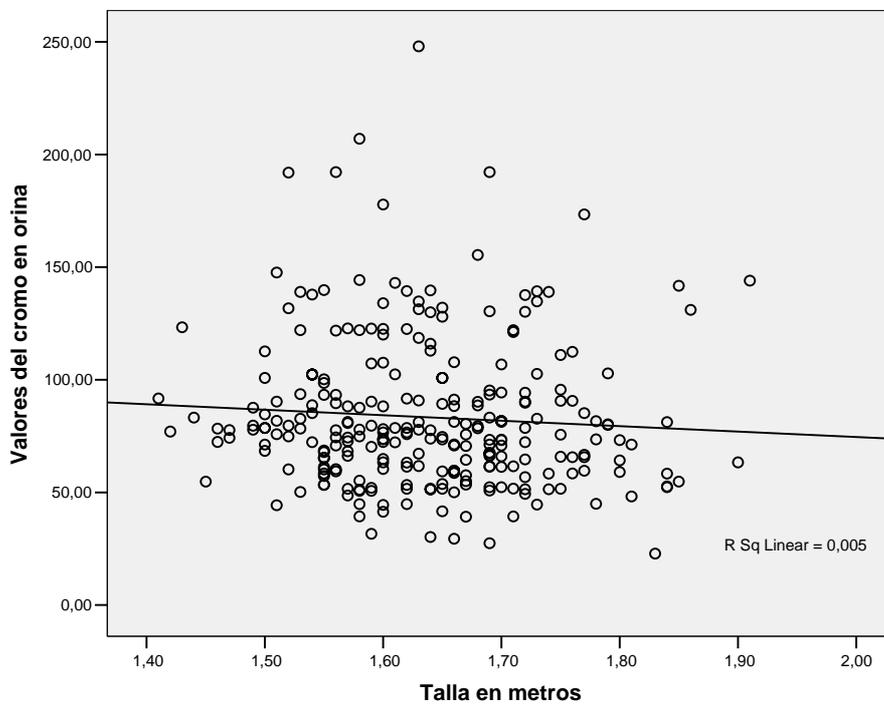
Además en el análisis ajustado por el tipo de diabetes, se confirma la falta de asociación entre el peso y los valores de cinc (Prueba ANOVA: p-valor=0.863).

Talla en metros

Talla en metros vs cromo

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	122,987	35,278		3,486	,001
	Talla en metros	-24,210	21,514	-,069	-1,125	,261

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



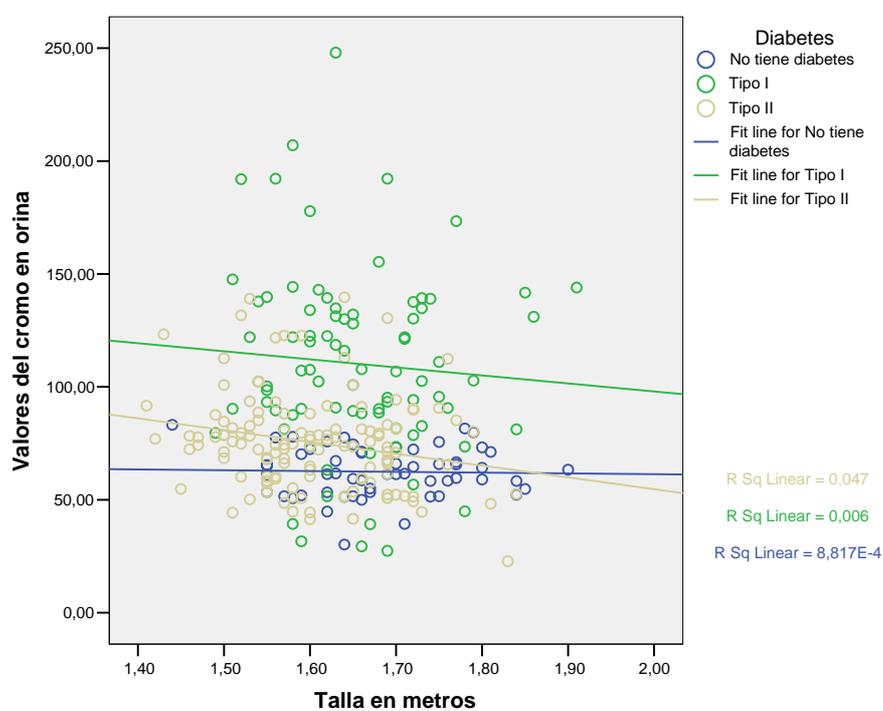
No existe relación estadísticamente significativa entre la talla y los valores de cromo (Prueba ANOVA: p-valor=0.261).

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	94951,908 ^a	3	31650,636	42,246	,000
Intersección	15450,095	1	15450,095	20,622	,000
Talla	2703,903	1	2703,903	3,609	,059
diabetes	93561,502	2	46780,751	62,442	,000
Error	196287,955	262	749,191		
Total	2139317,74	266			
Total corregida	291239,863	265			

a. R cuadrado = ,326 (R cuadrado corregida = ,318)



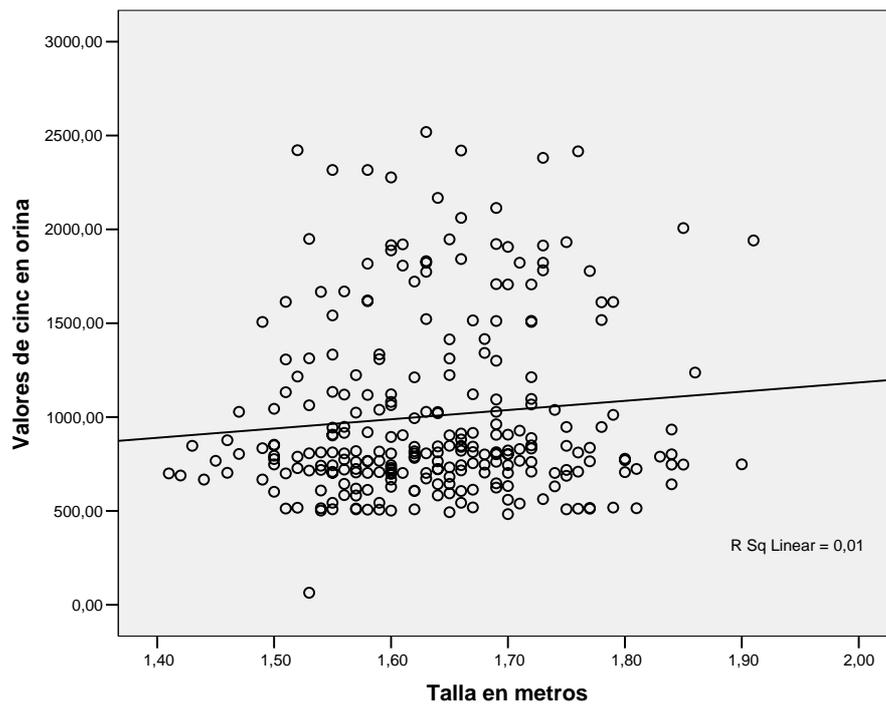
En el análisis ajustado, se detecta cierta tendencia a observar valores de cromo menores para los individuos con talla alta. Sin embargo esta asociación no es estadísticamente significativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.059).

Talla en metros vs cinc

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	202,510	505,982		,400	,689
	Talla en metros	491,114	308,565	,097	1,592	,113

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



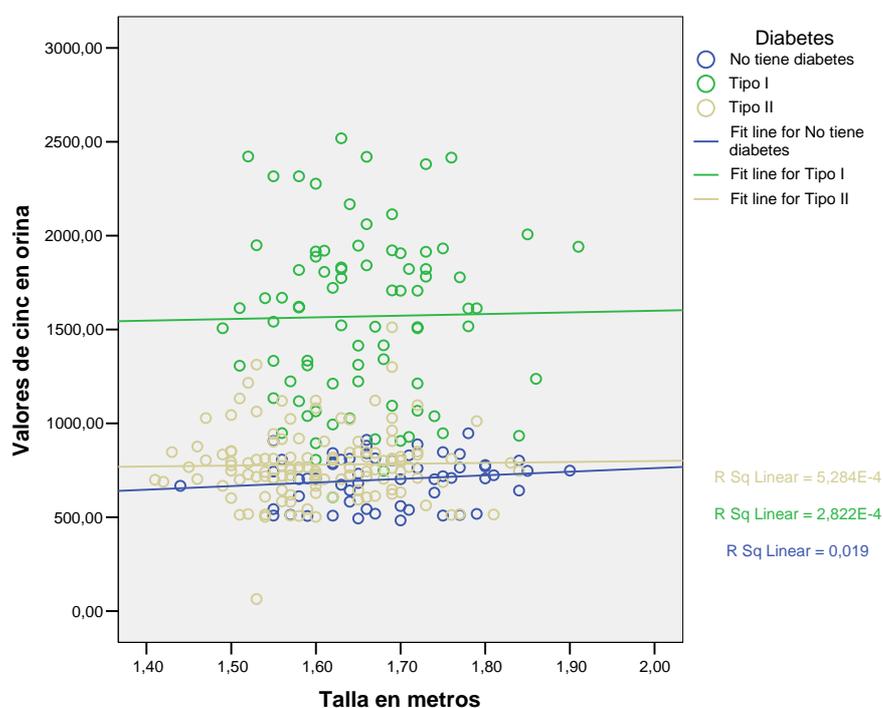
No existe relación estadísticamente significativa entre la talla y los valores de cinc (Prueba ANOVA: p-valor=0.113). No podemos concluir que la talla influya en los valores de cinc.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	37866362,6 ^a	3	12622121	148,087	,000
Intersección	568810,994	1	568810,994	6,673	,010
Talla	18552,294	1	18552,294	,218	,641
diabetes	37294226,4	2	18647113	218,774	,000
Error	22331486,4	262	85234,681		
Total	329665075	266			
Total corregida	60197849,0	265			

a. R cuadrado = ,629 (R cuadrado corregida = ,625)



En el análisis ajustado, no se detecta asociación entre la talla y los valores de cinc, (Prueba ANOVA: p-valor=0.641)

Sexo

Sexo vs cromo

Descriptivos

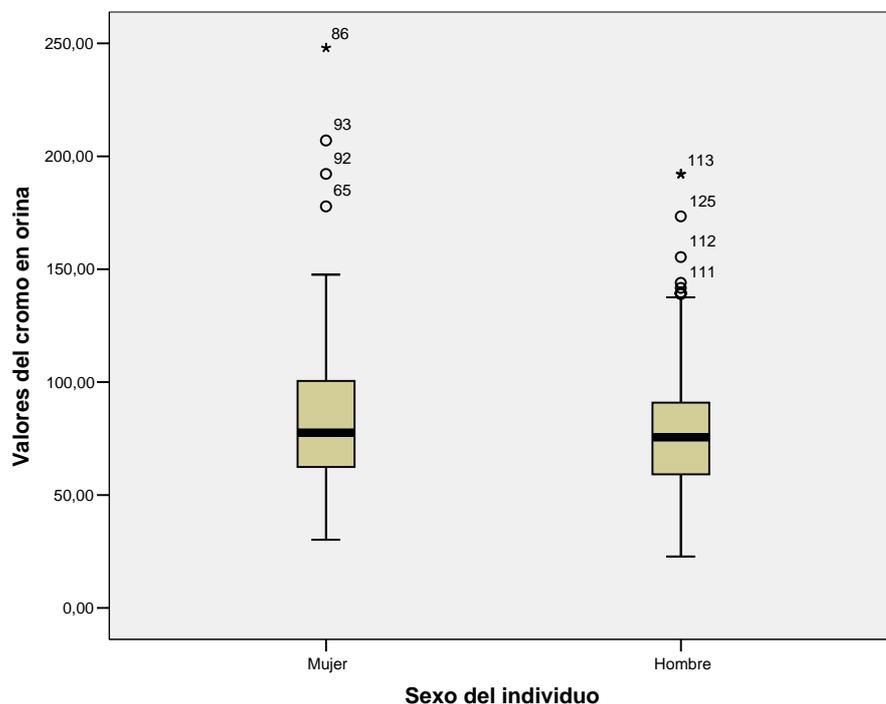
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Mujer	143	85,4497	33,89394	2,83435	79,8467	91,0526	30,20	248,00
Hombre	123	80,9146	32,23256	2,90631	75,1613	86,6680	22,80	192,20
Total	266	83,3526	33,15145	2,03265	79,3504	87,3548	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1359,932	1	1359,932	1,239	,267
Intra-grupos	289879,931	264	1098,030		
Total	291239,863	265			



No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre hombre y mujeres. Los valores promedio de cromo según la variable sexo no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.267).

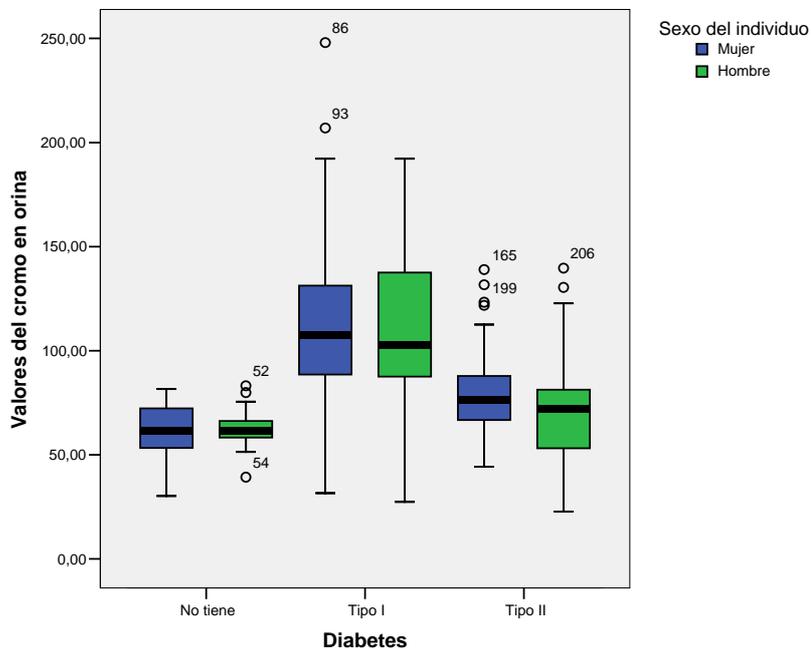
				Valores del cromo en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación		
							típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	No tiene diabetes	Sexo del individuo	Mujer	34	62,35	61,55	11,56	81,60	30,20
			Hombre	23	62,58	61,60	9,90	83,20	39,30
Tipo I	Sexo del individuo	Mujer	49	110,13	107,60	41,76	248,00	31,60	
		Hombre	33	110,38	102,80	39,76	192,20	27,40	
Tipo II	Sexo del individuo	Mujer	60	78,38	76,40	20,17	139,00	44,30	
		Hombre	67	72,69	72,20	22,39	139,70	22,80	

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	92702,123 ^a	3	30900,708	40,778	,000
Intersección	1611890,67	1	1611890,7	2127,129	,000
Sexo	454,118	1	454,118	,599	,440
diabetes	91342,191	2	45671,096	60,270	,000
Error	198537,740	262	757,778		
Total	2139317,74	266			
Total corregida	291239,863	265			

a. R cuadrado = ,318 (R cuadrado corregida = ,310)



En el análisis ajustado, no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre hombre y mujeres. Los valores promedio de cromo según la variable sexo y para cada grupo según el tipo de diabetes, no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.440).

Sexo vs cinc

Descriptivos

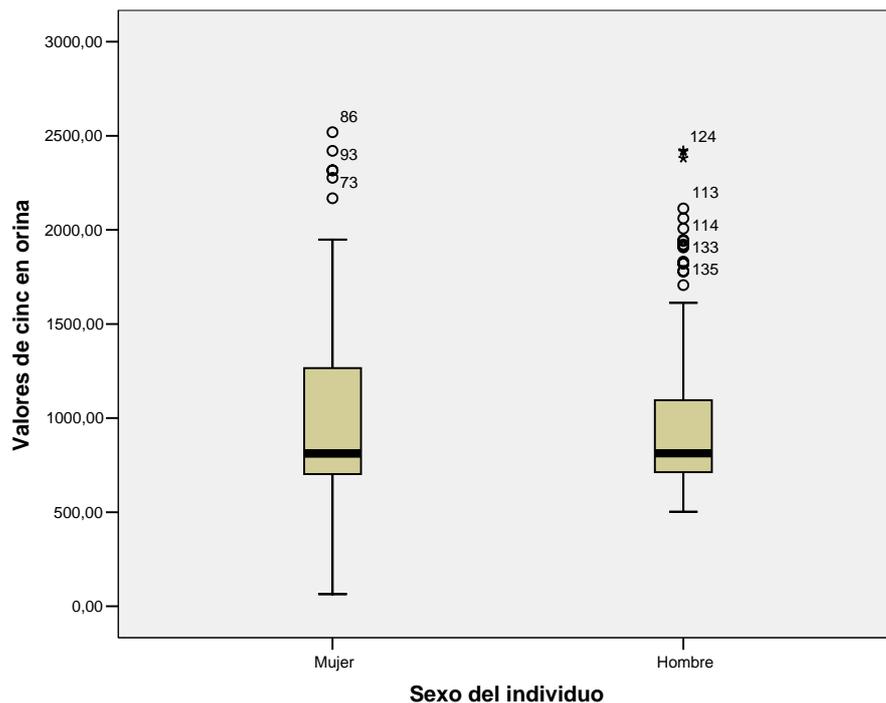
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Mujer	143	1015,8622	482,28408	40,33062	936,1362	1095,5883	64,30	2519,00
Hombre	123	995,6073	471,67138	42,52918	911,4166	1079,7981	502,00	2422,00
Total	266	1006,4962	476,61483	29,22313	948,9572	1064,0353	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	27128,177	1	27128,177	,119	,730
Intra-grupos	60170721	264	227919,397		
Total	60197849	265			



No se detectan diferencias estadísticamente significativas entre hombre y mujeres. Los valores promedio de cinc según la variable sexo no son estadísticamente diferentes (p-valor=0.730).

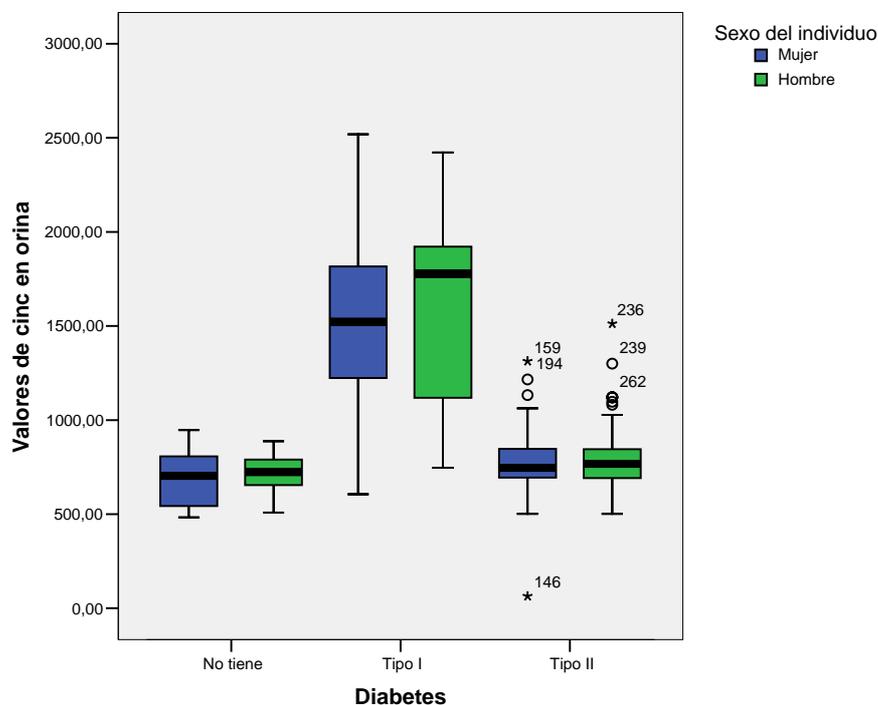
			Valores de cinc en orina						
			Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo	
Diabetes	No tiene diabetes	Sexo del individuo	Mujer	34	693,12	704,00	140,65	947,00	483,00
			Hombre	23	712,73	724,00	110,89	888,00	509,00
Tipo I	Sexo del individuo	Mujer	49	1541,14	1522,00	444,91	2519,00	606,00	
		Hombre	33	1612,12	1778,00	475,40	2422,00	747,00	
Tipo II	Sexo del individuo	Mujer	60	769,77	746,00	192,19	1313,00	64,30	
		Hombre	67	789,06	767,00	190,58	1512,00	502,00	

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	37927616,7 ^a	3	12642539	148,734	,000
Intersección	245598326	1	245598326	2889,362	,000
Sexo	79806,386	1	79806,386	,939	,333
diabetes	37900488,5	2	18950244	222,942	,000
Error	22270232,3	262	85000,887		
Total	329665075	266			
Total corregida	60197849,0	265			

a. R cuadrado = ,630 (R cuadrado corregida = ,626)



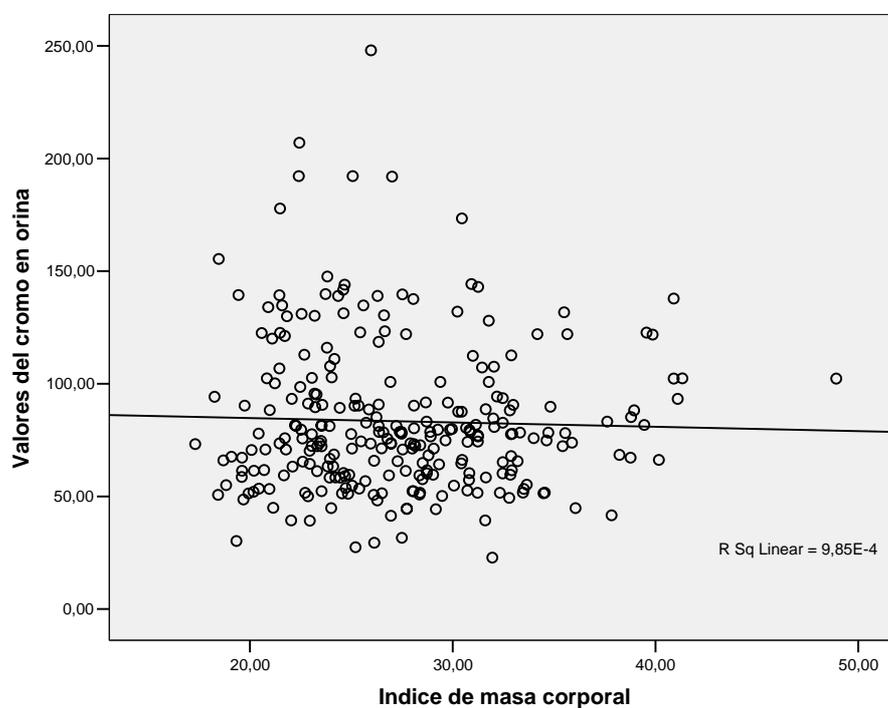
En el análisis ajustado, no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre hombre y mujeres. Los valores promedio de cinc según la variable sexo y para cada grupo según el tipo de diabetes, no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.333).

Índice de masa corporal

Índice de masa corporal vs cromo

Coeficientes ^a						
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	88,671	10,621		8,349	,000
	Índice de masa corporal	-,195	,381	-,031	-,510	,610

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



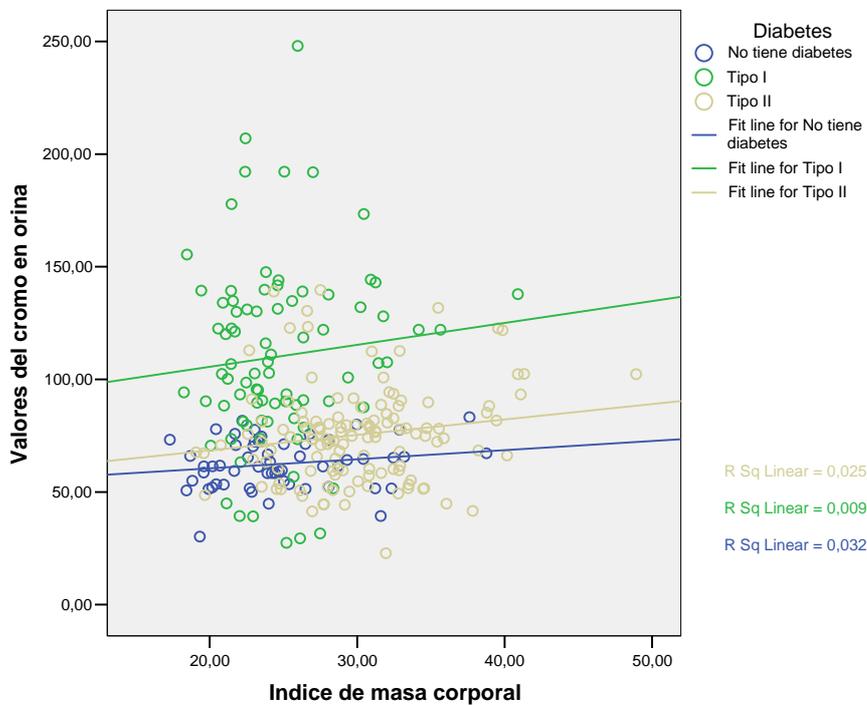
No se detecta asociación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal y los valores de cromo (Prueba ANOVA: p-valor=0.610). Es necesario realizar un análisis ajustado según el tipo de diabetes debido a que los individuos del grupo diabetes tipo II presentan valores altos de IMC.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	94967,705 ^a	3	31655,902	42,257	,000
Intersección	32608,953	1	32608,953	43,529	,000
IMC	2719,700	1	2719,700	3,630	,058
diabetes	94680,844	2	47340,422	63,194	,000
Error	196272,158	262	749,130		
Total	2139317,74	266			
Total corregida	291239,863	265			

a. R cuadrado = ,326 (R cuadrado corregida = ,318)



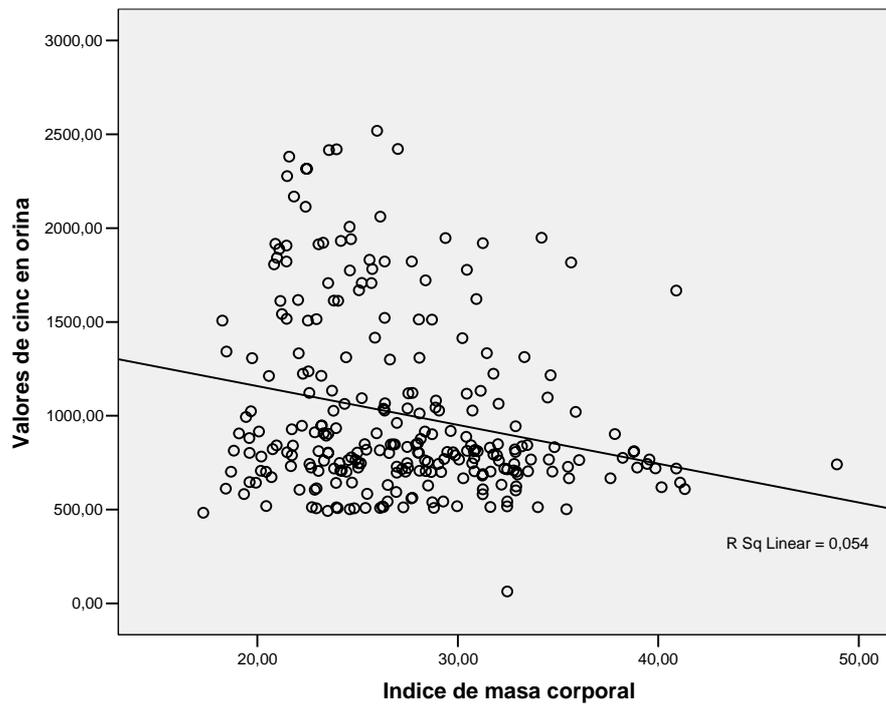
En el análisis ajustado, no se detecta una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y los niveles de cromo, sin embargo se aprecia cierta tendencia, a mayor IMC, se esperan valores más altos de los niveles de cromo, (Prueba ANOVA: p-valor=0.058).

Índice de masa corporal vs cinc

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	1571,404	148,604		10,574	,000
	Índice de masa corporal	-20,666	5,336	-,232	-3,873	,000

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



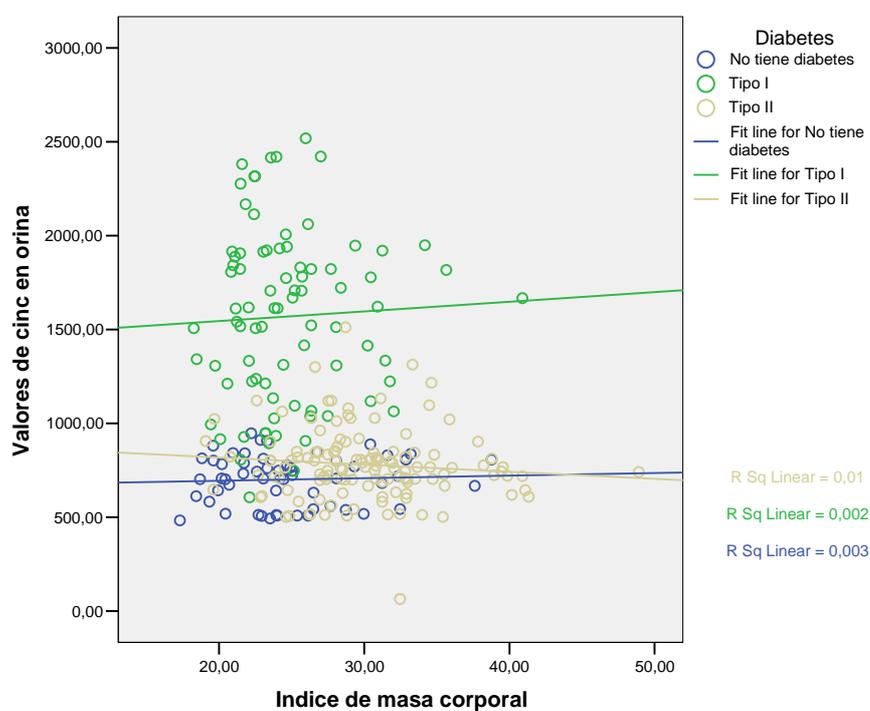
Se detecta una asociación estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal y los valores de cinc (Prueba ANOVA: p-valor<0.001). Sin embargo, es necesario realizar un análisis ajustado según el tipo de diabetes debido a que los individuos del grupo diabetes tipo II presentan valores altos de IMC.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	37849899,9 ^a	3	12616633	147,913	,000
Intersección	8389799,37	1	8389799,4	98,359	,000
IMC	2089,612	1	2089,612	,024	,876
diabetes	34613062,8	2	17306531	202,896	,000
Error	22347949,1	262	85297,516		
Total	329665075	266			
Total corregida	60197849,0	265			

a. R cuadrado = ,629 (R cuadrado corregida = ,625)



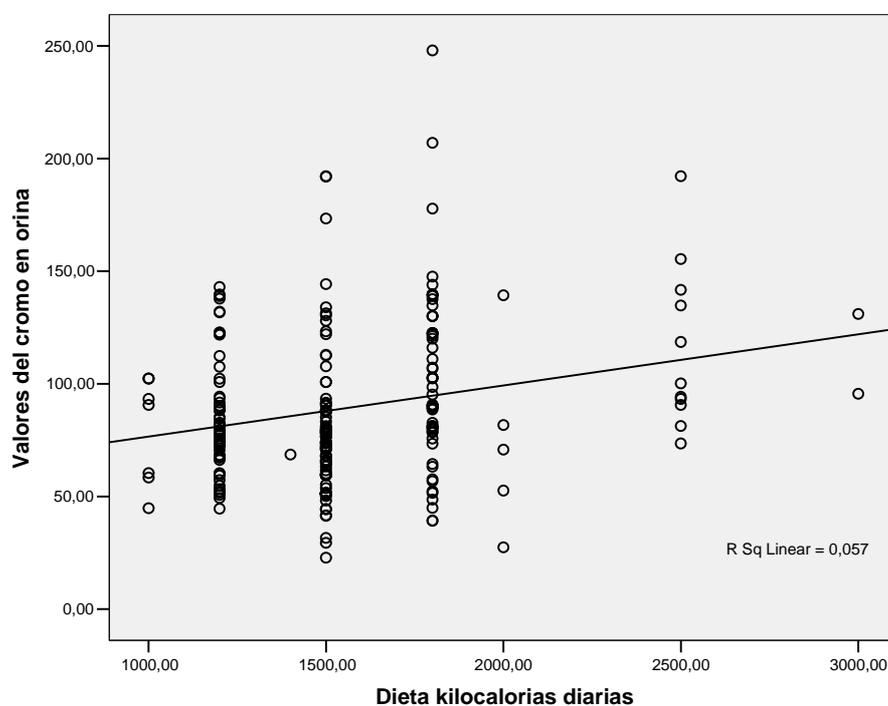
En el análisis ajustado, no se detecta una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y los niveles de cinc,(Prueba ANOVA: p-valor=0.876).

Dieta

Dieta vs cromo

		Coeficientes ^a				
		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
Modelo		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	53,825	10,206		5,274	,000
	Dieta kilocalorias diarias	,023	,006	,239	3,547	,000

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



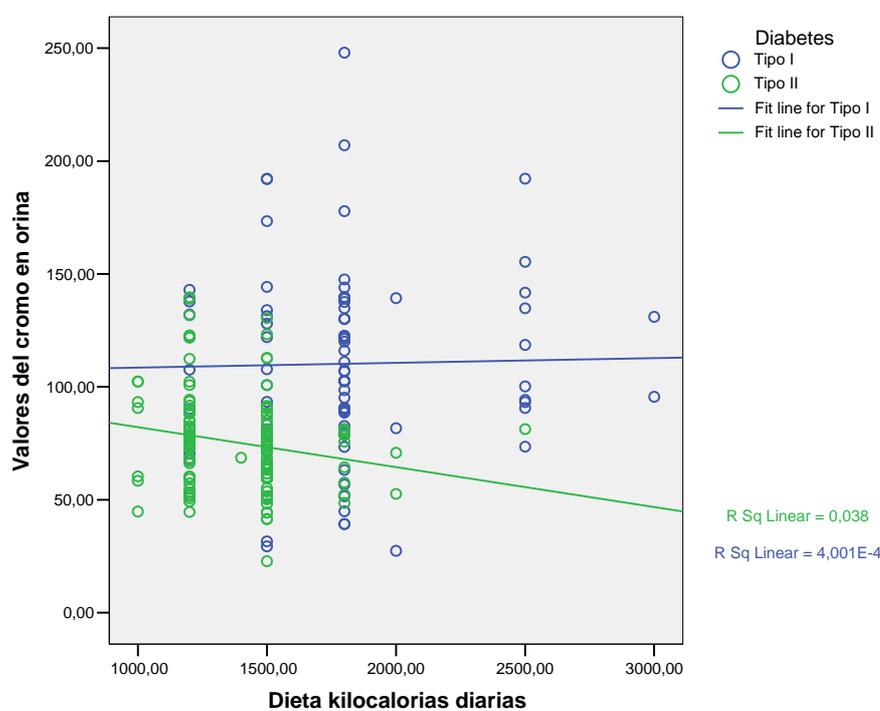
Se detecta una relación estadísticamente significativa entre la dieta y los valores de cromo (Prueba ANOVA: p -valor < 0.001). A mayor consumo de calorías, mayores índices de cromo. Sin embargo, debe realizarse un análisis ajustado debido a que los individuos del grupo diabetes tipo I presentan valores de consumo de calorías mayores.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	61057,051 ^a	2	30528,526	32,772	,000
Intersección	73887,471	1	73887,471	79,318	,000
Dietakcal	529,554	1	529,554	,568	,452
diabetes	46564,082	1	46564,082	49,986	,000
Error	191897,205	206	931,540		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,241 (R cuadrado corregida = ,234)



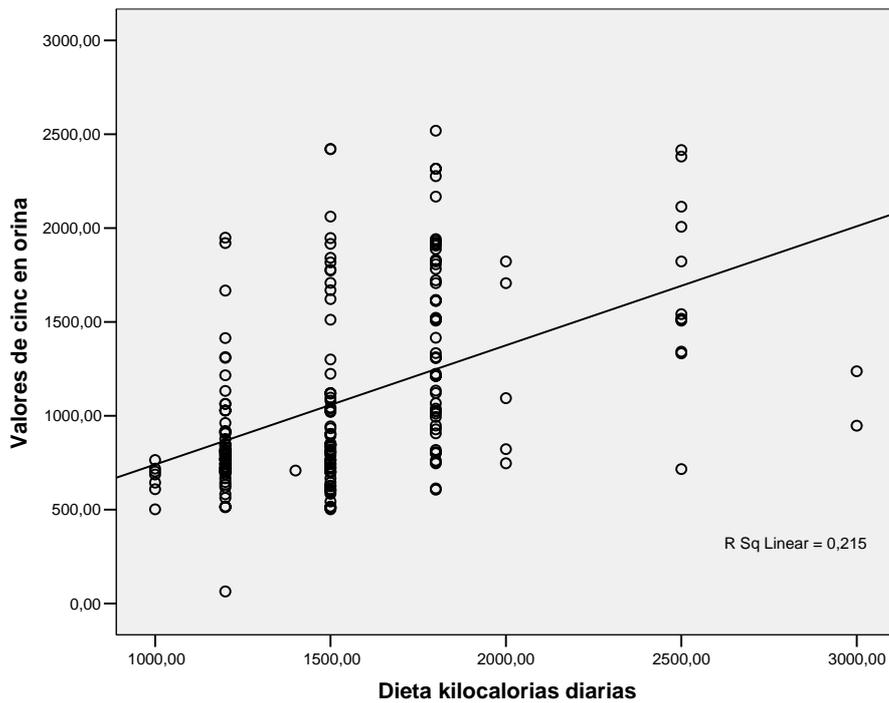
En el análisis ajustado, no se detecta una asociación estadísticamente significativa entre la dieta y los niveles de cromo, (Prueba ANOVA: p-valor=0.452)

Dieta vs cinc

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	105,891	134,147		,789	,431
	Dieta kilocalorias diarias	,635	,084	,464	7,537	,000

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



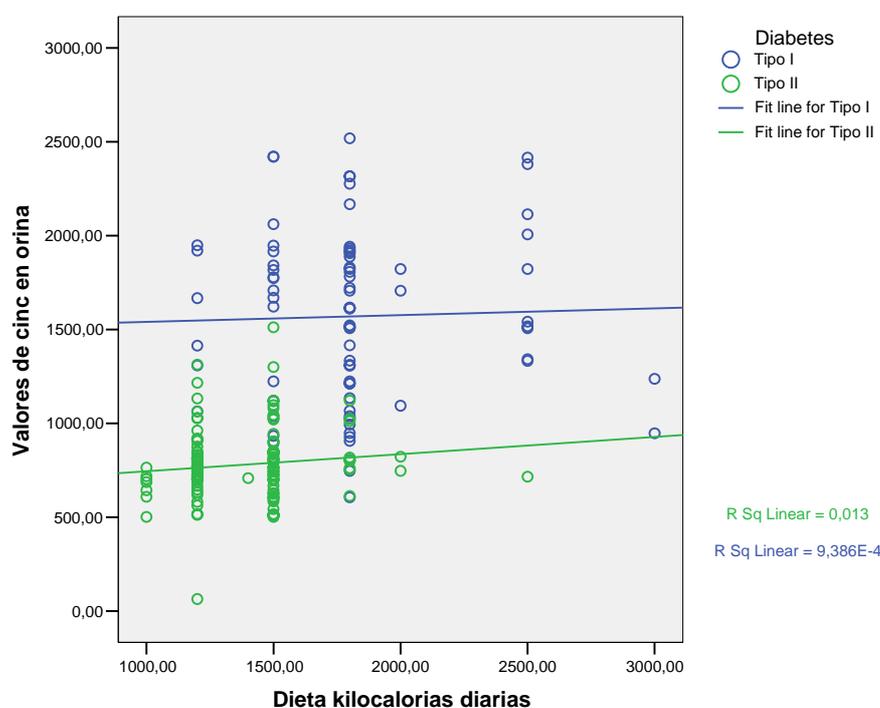
Se detecta una relación estadísticamente significativa entre la dieta y los valores de cinc (Prueba ANOVA: p-valor<0.001). A mayor consumo de calorías, mayores índices de cinc. Sin embargo, debe realizarse un análisis ajustado debido a que los individuos del grupo Diabetes tipo I presentan valores de consumo de calorías mayores.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31140201,7 ^a	2	15570101	150,162	,000
Intersección	8475702,42	1	8475702,4	81,742	,000
Dietakcal	61588,276	1	61588,276	,594	,442
diabetes	19835910,2	1	19835910	191,303	,000
Error	21359817,8	206	103688,436		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,593 (R cuadrado corregida = ,589)



En el análisis ajustado, no se detecta una asociación estadísticamente significativa entre la dieta y los niveles de cinc, (Prueba ANOVA: p-valor=0.452). No podemos concluir que el consumo de calorías influya en los niveles de cinc.

METFORMINA

MET vs cromo

Este análisis se realiza únicamente para los pacientes del grupo Diabetes tipo II.

Descriptivos

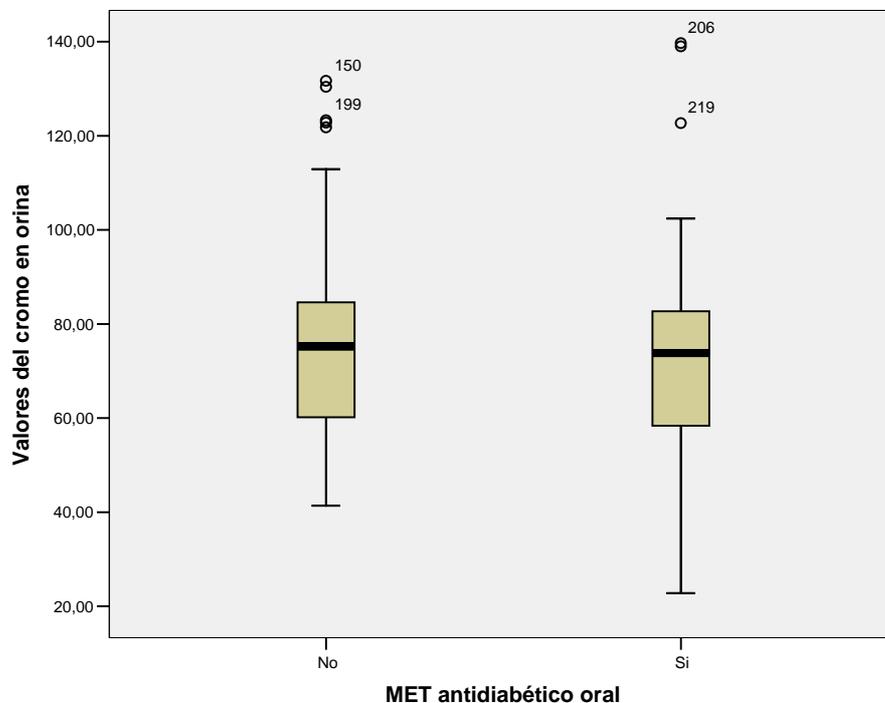
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	82	75,7561	20,78634	2,29547	71,1888	80,3234	41,40	131,70
Si	45	74,6978	22,90232	3,41408	67,8172	81,5784	22,80	139,70
Total	127	75,3811	21,47518	1,90561	71,6099	79,1523	22,80	139,70

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	32,543	1	32,543	,070	,792
Intra-grupos	58076,552	125	464,612		
Total	58109,095	126			



Los valores promedio según la variable MET no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.792). No existen diferencias entre los grupos en el promedio de niveles de cromo para los individuos del grupo diabetes tipo II.

Metformina vs cinc

Este análisis se realiza únicamente para los pacientes del grupo Diabetes tipo II.

Descriptivos

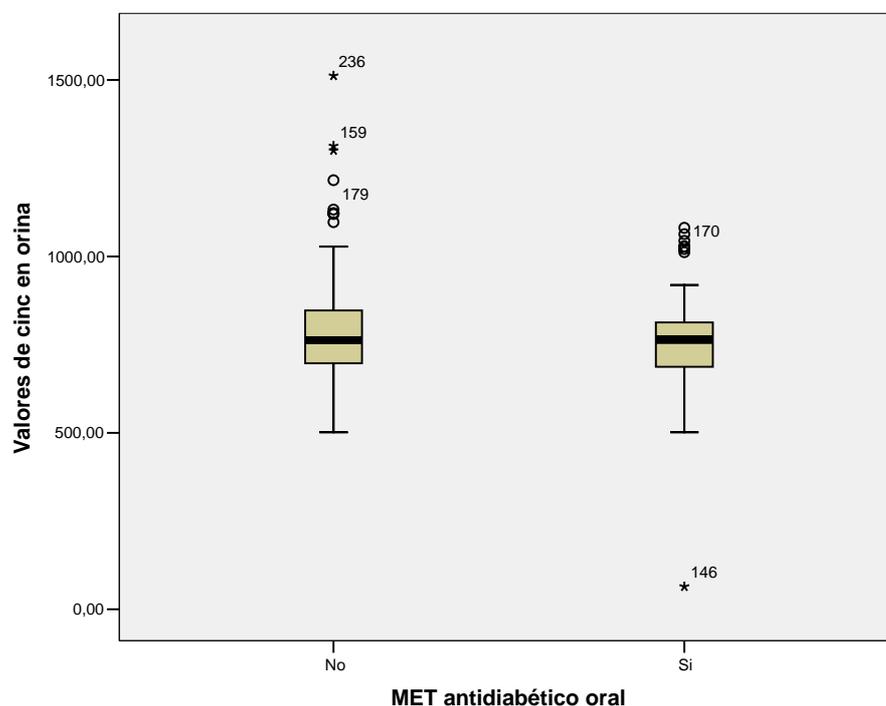
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	82	790,2683	197,40264	21,79948	746,8942	833,6424	502,00	1512,00
Si	45	761,1400	178,83404	26,65900	707,4123	814,8677	64,30	1081,00
Total	127	779,9472	190,82601	16,93307	746,4372	813,4573	64,30	1512,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	24652,031	1	24652,031	,675	,413
Intra-grupos	4563583,1	125	36508,665		
Total	4588235,1	126			



Los valores promedio según la variable MET no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.413). No existen diferencias entre los grupos en el promedio de niveles de cinc para los individuos del grupo diabetes tipo II.

Sulfonilurea

SU vs cromo

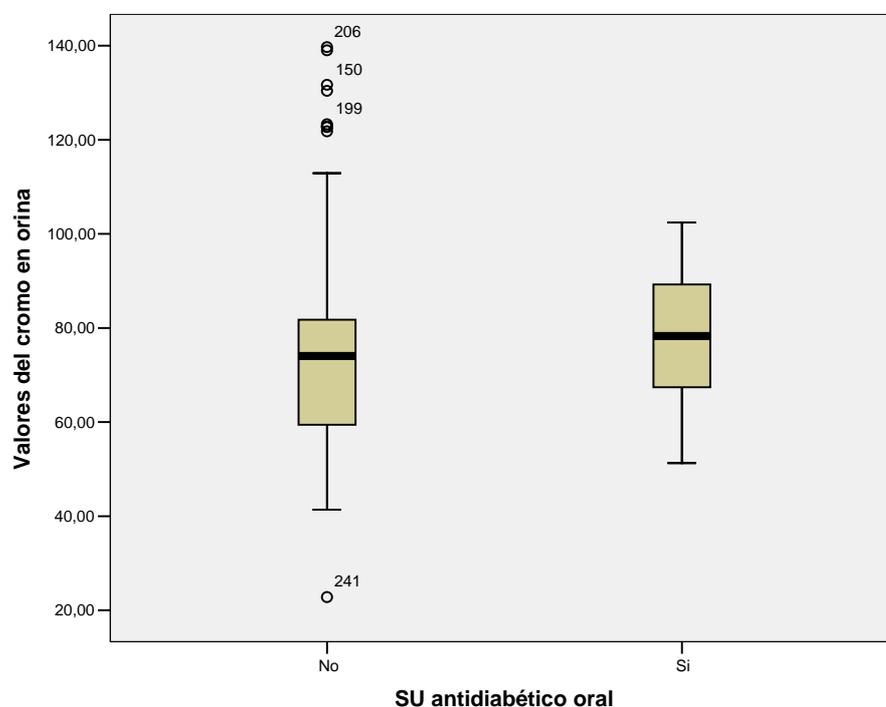
Este análisis se realiza únicamente para los pacientes del grupo Diabetes tipo II.

Descriptivos

Valores del cromo en orina								
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	108	74,9148	22,36918	2,15248	70,6478	79,1818	22,80	139,70
Si	19	78,0316	15,65507	3,59152	70,4861	85,5771	51,30	102,40
Total	127	75,3811	21,47518	1,90561	71,6099	79,1523	22,80	139,70

ANOVA

Valores del cromo en orina					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	156,957	1	156,957	,339	,562
Intra-grupos	57952,137	125	463,617		
Total	58109,095	126			



Los valores promedio según la variable SU no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.562). No existen diferencias entre los grupos en el promedio de niveles de cromo para los individuos del grupo diabetes tipo II.

SU vs cinc

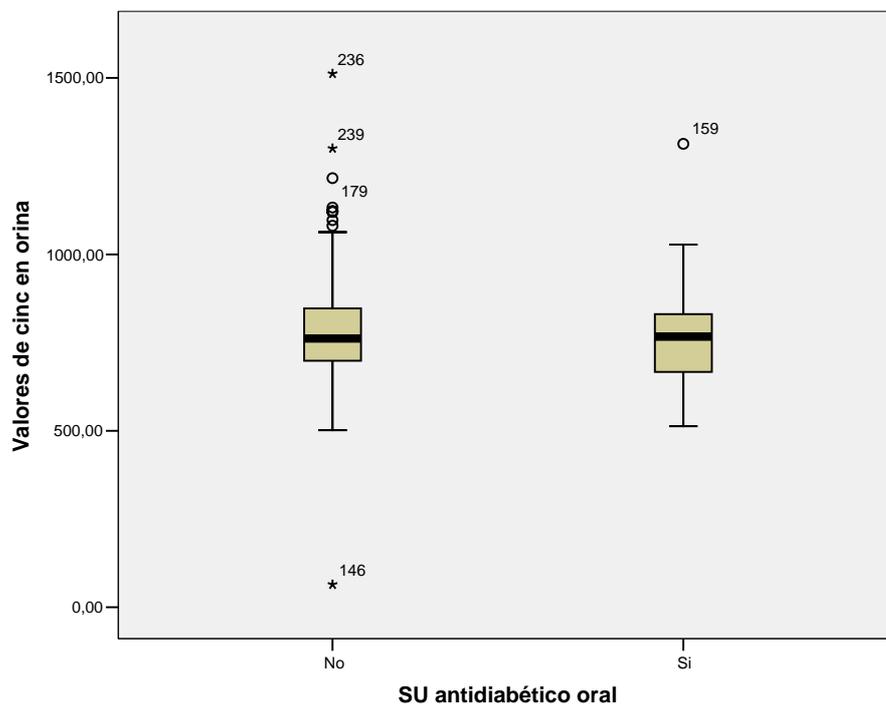
Este análisis se realiza únicamente para los pacientes del grupo Diabetes tipo II.

Descriptivos

Valores de cinc en orina								
	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	108	780,8917	192,76097	18,54843	744,1216	817,6618	64,30	1512,00
Si	19	774,5789	184,36296	42,29576	685,7188	863,4391	513,00	1313,00
Total	127	779,9472	190,82601	16,93307	746,4372	813,4573	64,30	1512,00

ANOVA

Valores de cinc en orina					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	643,882	1	643,882	,018	,895
Intra-grupos	4587591,3	125	36700,730		
Total	4588235,1	126			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable SU no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.895). No existen diferencias entre los grupos en el promedio de niveles de cinc para los individuos del grupo diabetes tipo II.

Insulina

Insulina vs cromo

Este análisis se realiza únicamente para los pacientes del grupo Diabetes tipo II.

Descriptivos

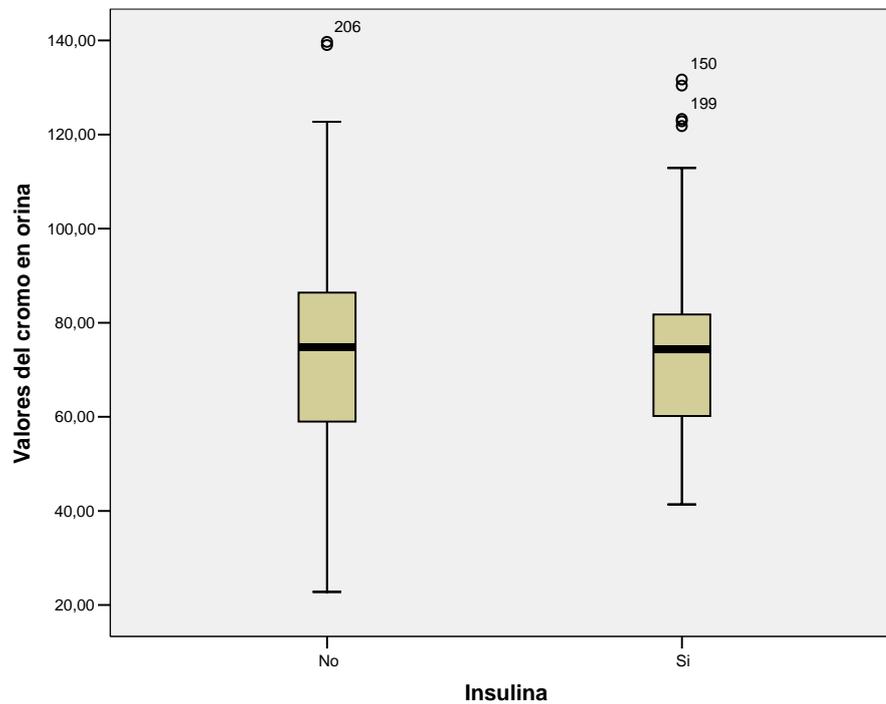
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	43	75,0791	23,37952	3,56534	67,8839	82,2742	22,80	139,70
Si	84	75,5357	20,57776	2,24522	71,0701	80,0014	41,40	131,70
Total	127	75,3811	21,47518	1,90561	71,6099	79,1523	22,80	139,70

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5,931	1	5,931	,013	,910
Intra-grupos	58103,164	125	464,825		
Total	58109,095	126			



Los valores promedio de los niveles de cromo según la variable Insulina no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.910). No existen diferencias entre los grupos en el promedio de niveles de cromo para los individuos del grupo diabetes tipo II.

Insulina vs cinc

Este análisis se realiza únicamente para los pacientes del grupo Diabetes tipo II.

Descriptivos

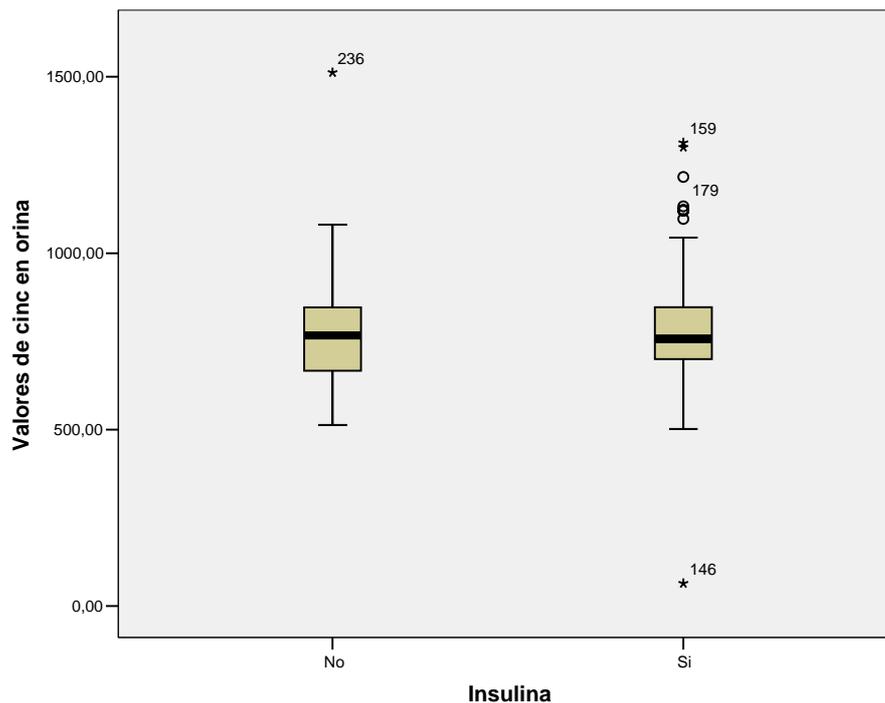
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	43	783,0465	183,09508	27,92174	726,6982	839,3949	513,00	1512,00
Si	84	778,3607	195,72574	21,35543	735,8856	820,8358	64,30	1313,00
Total	127	779,9472	190,82601	16,93307	746,4372	813,4573	64,30	1512,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	624,469	1	624,469	,017	,896
Intra-grupos	4587610,7	125	36700,885		
Total	4588235,1	126			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Insulina no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.896). No existen diferencias entre los grupos en el promedio de niveles de cinc para los individuos del grupo diabetes tipo II.

Retinopatía

Retinopatía vs cromo

Descriptivos

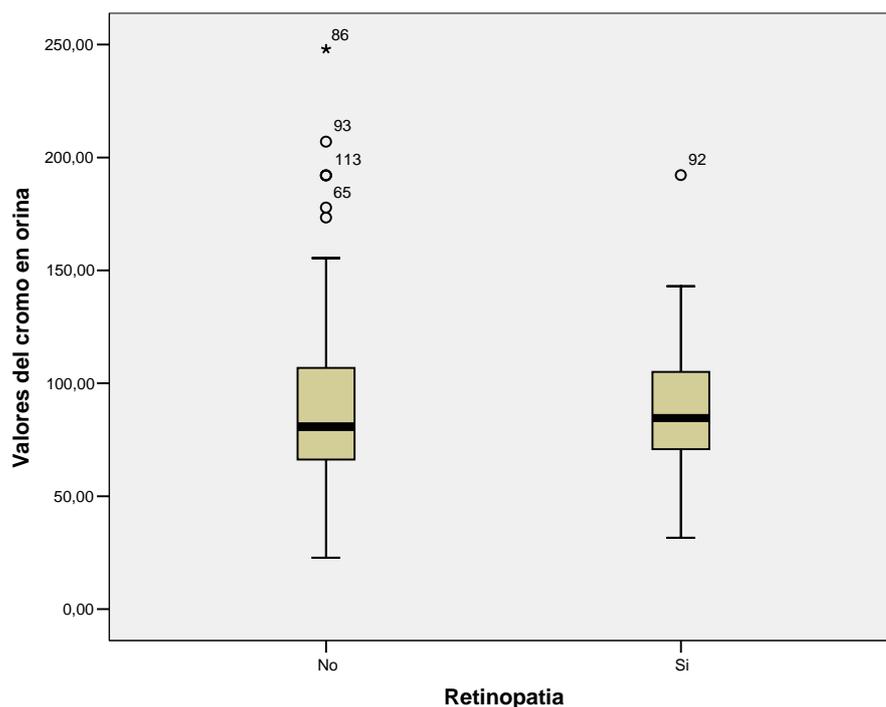
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	166	88,6410	35,89112	2,78569	83,1408	94,1412	22,80	248,00
Si	43	90,6558	30,96354	4,72190	81,1266	100,1850	31,60	192,20
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	138,649	1	138,649	,114	,737
Intra-grupos	252815,607	207	1221,331		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de los niveles de cromo según la variable Retinopatía no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.737). No existen diferencias entre grupos.

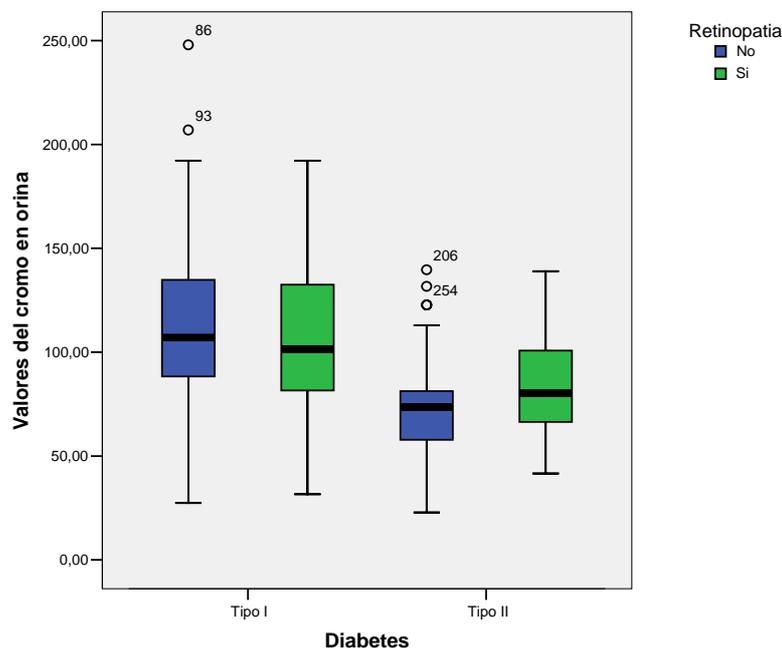
				Valores del cromo en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación		
							típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Retinopatía	No	70	110,79	107,00	40,90	248,00	27,40
			Si	12	106,97	101,50	41,29	192,20	31,60
	Tipo II	Retinopatía	No	96	72,49	73,55	19,93	139,70	22,80
			Si	31	84,34	80,20	23,87	139,00	41,60

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	63970,571 ^a	3	21323,524	23,131	,000
Intersección	1000172,35	1	1000172,4	1084,937	,000
Retinopatía	459,249	1	459,249	,498	,481
diabetes	26463,395	1	26463,395	28,706	,000
diabetes * Retinopatía	1752,942	1	1752,942	1,902	,169
Error	188983,685	205	921,872		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,253 (R cuadrado corregida = ,242)



En la representación gráfica se observa que los sujetos con retinopatía en el grupo de diabetes tipo II tienen valores de los niveles de cromo ligeramente mayores que los pacientes del mismo grupo sin retinopatía; diferencias que no se observan en el grupo de pacientes de diabetes tipo I. Por este motivo, es necesario evaluar la interacción entre las variables diabetes y retinopatía. La interacción no es estadísticamente significativa, sin embargo se detecta cierta tendencia (Prueba ANOVA: p-valor=0.169).

Retinopatía vs cinc

Descriptivos

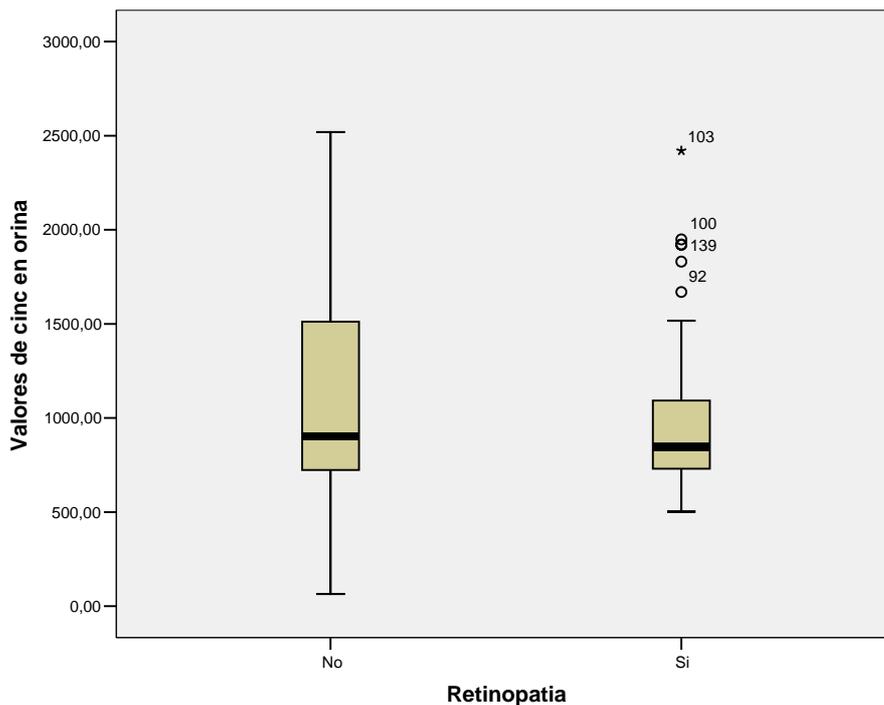
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	166	1111,0922	514,70542	39,94889	1032,2153	1189,9691	64,30	2519,00
Si	43	1007,6279	447,80789	68,29006	869,8130	1145,4428	502,00	2420,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	365604,038	1	365604,038	1,452	,230
Intra-grupos	52134416	207	251857,080		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Retinopatía no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.230). No existen diferencias entre grupos.

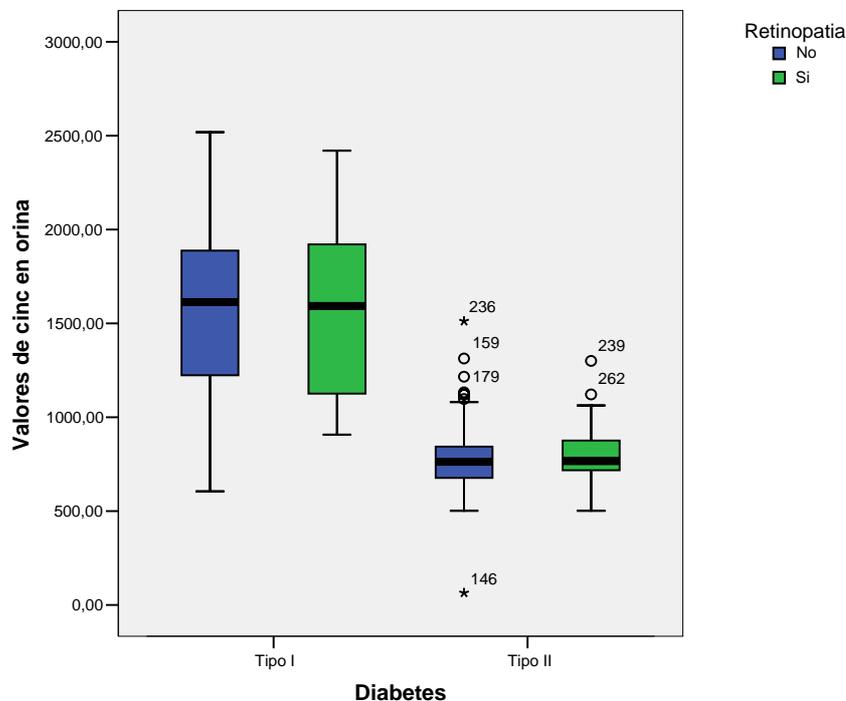
				Valores de cinc en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación		
							típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Retinopatía	No	70	1572,49	1613,50	455,79	2519,00	606,00
			Si	12	1553,50	1593,00	476,26	2420,00	907,00
	Tipo II	Retinopatía	No	96	774,66	763,00	194,93	1512,00	64,30
			Si	31	796,32	767,00	179,58	1300,00	502,00

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31081525,3 ^a	2	15540763	149,469	,000
Intersección	178363632	1	178363632	1715,476	,000
Retinopatía	2911,825	1	2911,825	,028	,867
diabetes	30715921,2	1	30715921	295,421	,000
Error	21418494,3	206	103973,273		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,592 (R cuadrado corregida = ,588)



En el análisis ajustado según el tipo de diabetes, tampoco se observan diferencias en los valores de cinc según la variable Retinopatía (Prueba ANOVA: p-valor=0.867).

Retinopatía diabética proliferativa

Retinopatía diabética proliferativa vs cromo

Descriptivos

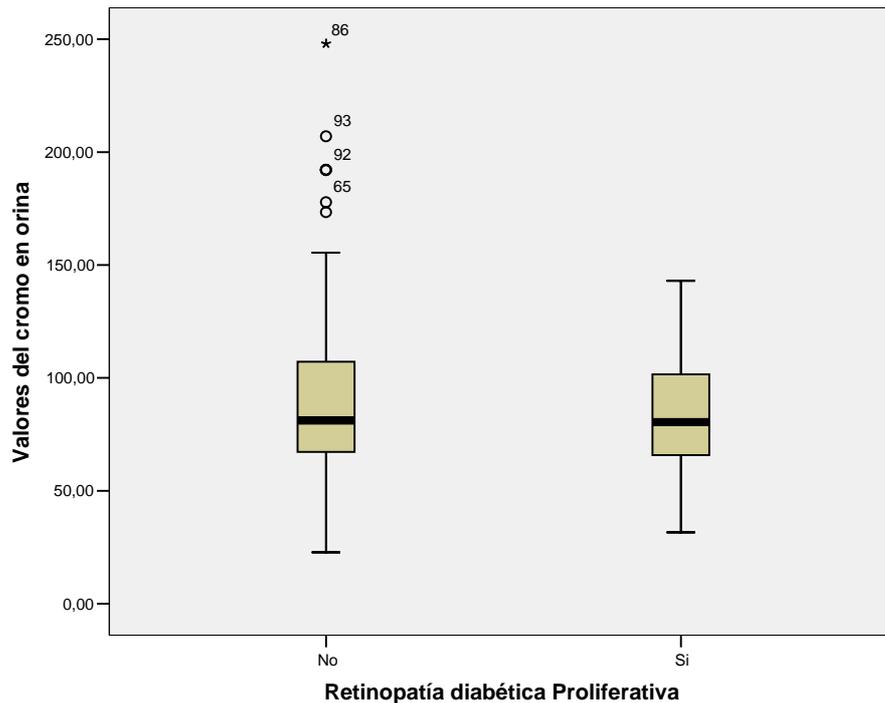
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	193	89,2694	35,32366	2,54265	84,2543	94,2845	22,80	248,00
Si	16	86,4750	29,74201	7,43550	70,6266	102,3234	31,60	143,00
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	115,377	1	115,377	,094	,759
Intra-grupos	252838,880	207	1221,444		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de los niveles de cromo según la variable Retinopatía Proliferativa no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.759). No existen diferencias entre grupos.

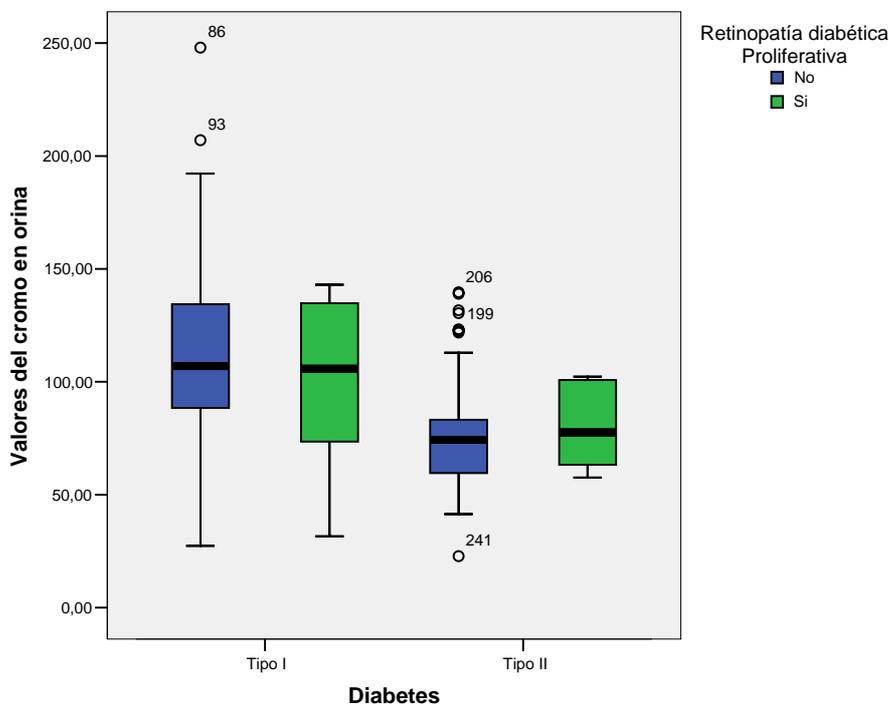
				Valores del cromo en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación		
							típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Retinopatía diabética	No	76	111,11	107,00	40,74	248,00	27,40
		Proliferativa	Si	6	99,08	105,80	42,49	143,00	31,60
	Tipo II	Retinopatía diabética	No	117	75,08	74,30	21,83	139,70	22,80
		Proliferativa	Si	10	78,91	77,65	17,37	102,30	57,60

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	60595,156 ^a	2	30297,578	32,446	,000
Intersección	491351,258	1	491351,258	526,195	,000
Retinprolife diabetes	67,659	1	67,659	,072	,788
Error	60479,780	1	60479,780	64,769	,000
Total	192359,100	206	933,782		
Total corregida	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,240 (R cuadrado corregida = ,232)



En el análisis ajustado según el tipo de diabetes, tampoco se observan diferencias en los valores de cromo según la variable Retinopatía Proliferativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.788).

Retinopatía diabética proliferativa vs cinc

Descriptivos

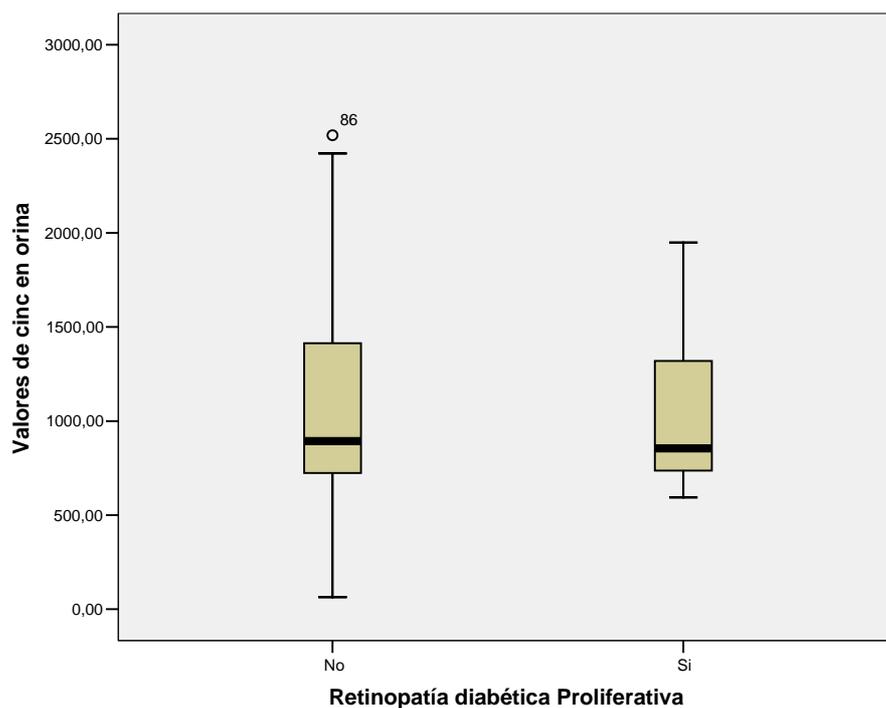
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	193	1091,5352	506,39881	36,45138	1019,6387	1163,4318	64,30	2519,00
Si	16	1068,9375	465,90707	116,47677	820,6731	1317,2019	594,00	1949,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	7545,026	1	7545,026	,030	,863
Intra-grupos	52492475	207	253586,834		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Retinopatía Proliferativa no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.863). No existen diferencias entre grupos.

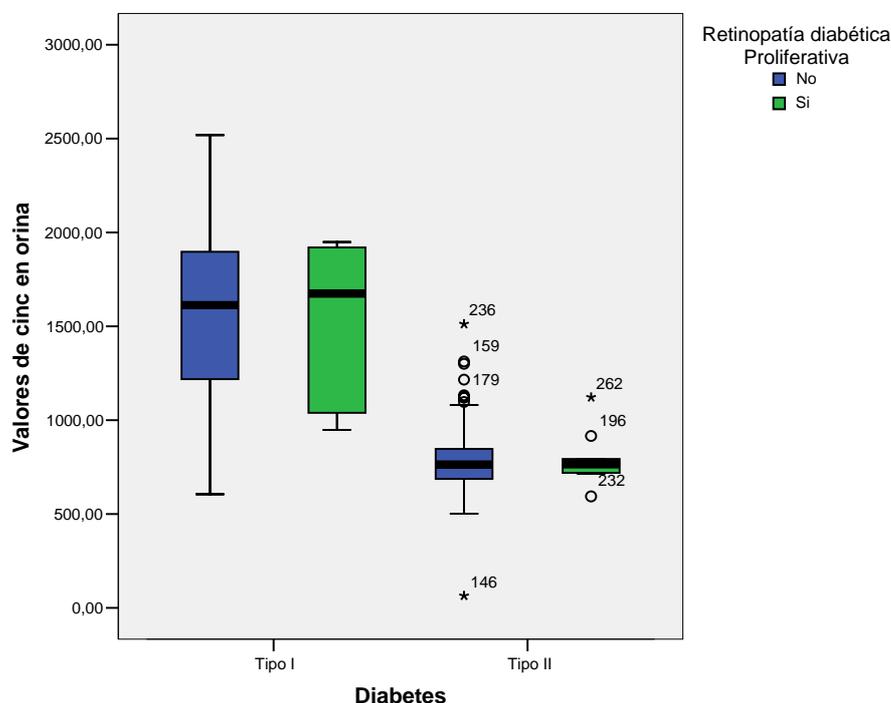
				Valores de cinc en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación		
							típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Retinopatía diabética Proliferativa	No	76	1572,53	1613,50	459,37	2519,00	606,00
			Si	6	1534,00	1674,00	446,80	1949,00	948,00
	Tipo II	Retinopatía diabética Proliferativa	No	117	779,10	764,00	194,88	1512,00	64,30
			Si	10	789,90	765,00	142,04	1122,00	594,00

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31079504,2 ^a	2	15539752	149,445	,000
Intersección	79849059,4	1	79849059	767,904	,000
Retinprolife diabetes	890,769	1	890,769	,009	,926
Error	31071959,2	1	31071959	298,817	,000
Total	21420515,3	206	103983,084		
Total corregida	300724201	209			
	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,592 (R cuadrado corregida = ,588)



En el análisis ajustado según el tipo de diabetes, tampoco se observan diferencias en los valores de cinc según la variable Retinopatía Proliferativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.926).

Retinopatía no proliferativa

Retinopatía no proliferativa vs cromo

Descriptivos

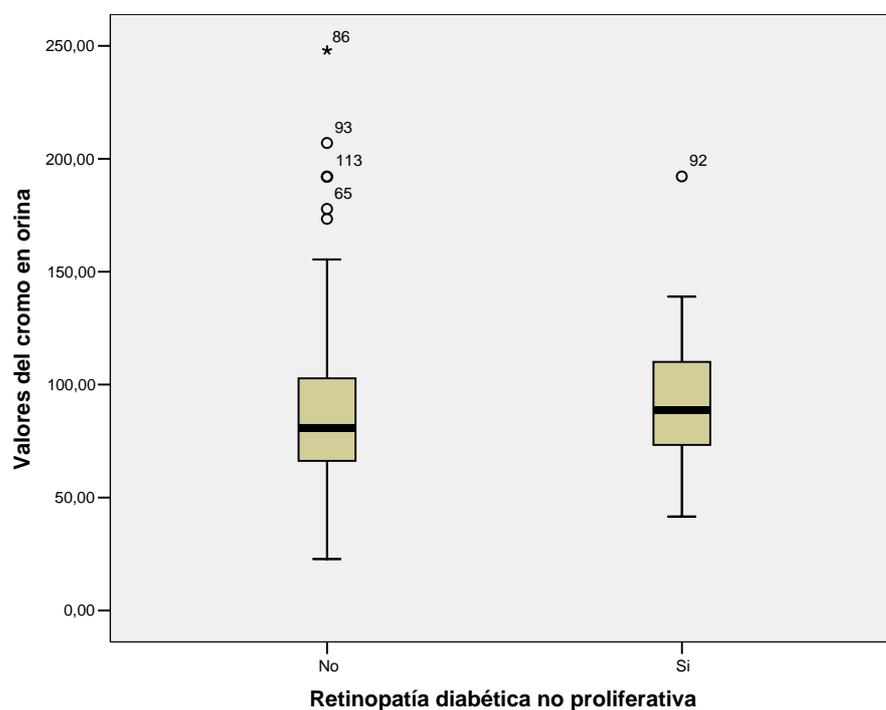
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	182	88,4505	35,32687	2,61860	83,2836	93,6175	22,80	248,00
Si	27	93,1333	31,95726	6,15018	80,4915	105,7752	41,60	192,20
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	515,581	1	515,581	,423	,516
Intra-grupos	252438,675	207	1219,511		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de los niveles de cromo según la variable Retinopatía No Proliferativa no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.516). No existen diferencias entre grupos.

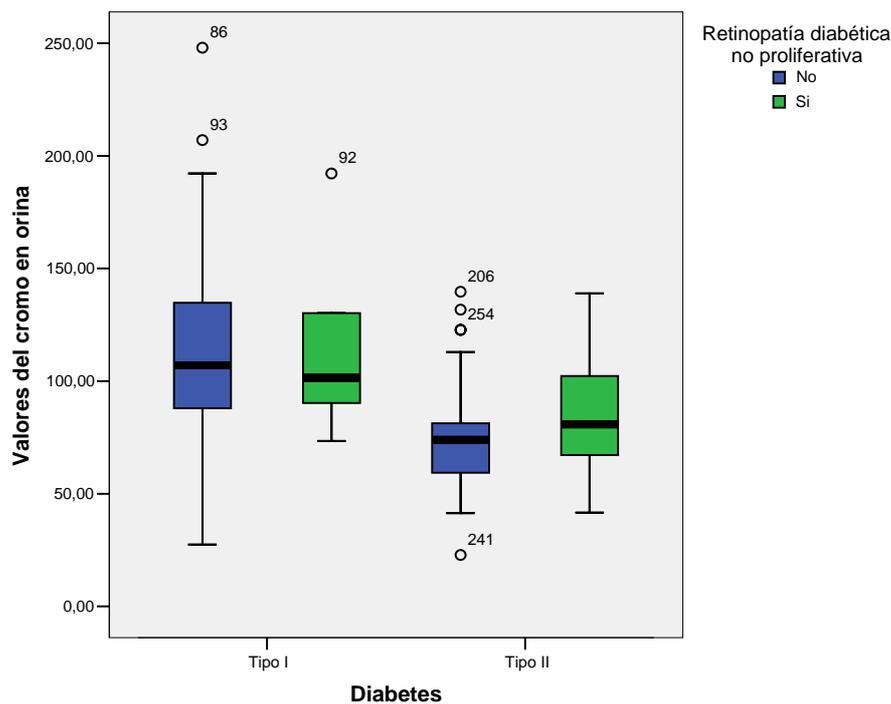
			Valores del cromo en orina						
			Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo	
Diabetes	Tipo I	Retinopatía diabética no proliferativa	No	76	109,87	107,00	40,86	248,00	27,40
			Si	6	114,85	101,50	42,37	192,20	73,40
	Tipo II	Retinopatía diabética no proliferativa	No	106	73,09	73,90	19,72	139,70	22,80
			Si	21	86,93	80,80	26,40	139,00	41,60

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	63689,400 ^a	2	31844,700	34,660	,000
Intersección	837492,817	1	837492,817	911,545	,000
Retinopoli diabetes	3161,903	1	3161,903	3,441	,065
Error	63173,819	1	63173,819	68,760	,000
Total	189264,856	206	918,761		
Total corregida	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,252 (R cuadrado corregida = ,245)



En el análisis ajustado según el tipo de diabetes, se detectan ligeras diferencias en los valores de cromo según la variable Retinopatía Proliferativa, Los valores de los pacientes con Retinopatía Diabética No Proliferativa son ligeramente mayores, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (Prueba ANOVA: p-valor=0.065).

Retinopatía no proliferativa vs cinc

Descriptivos

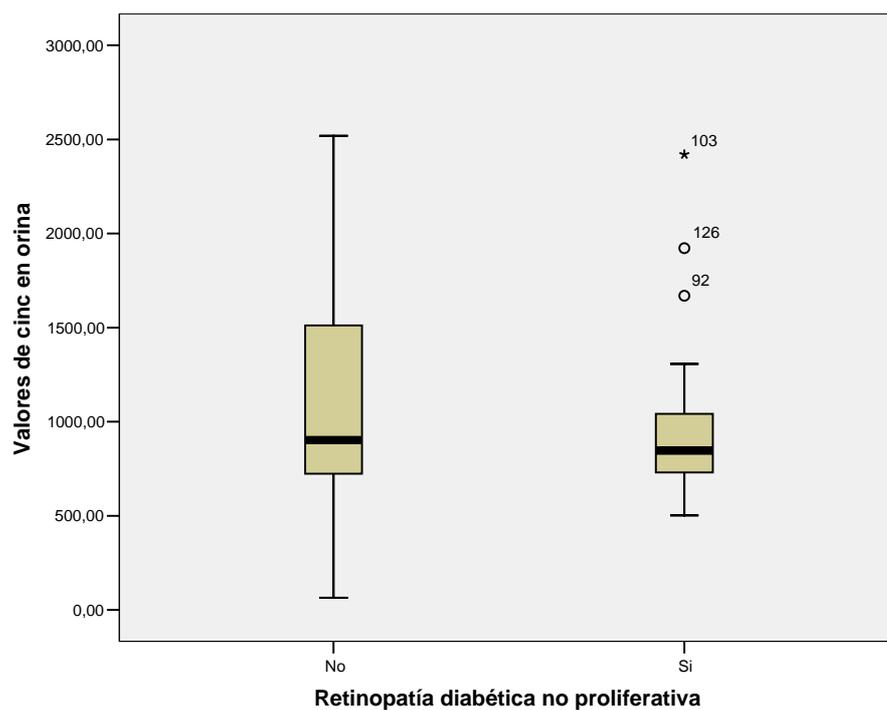
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	182	1107,3863	509,54453	37,76995	1032,8602	1181,9123	64,30	2519,00
Si	27	971,2963	441,61059	84,98800	796,6010	1145,9916	502,00	2420,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	435452,799	1	435452,799	1,731	,190
Intra-grupos	52064567	207	251519,646		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Retinopatía No Proliferativa no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.190). No existen diferencias entre grupos.

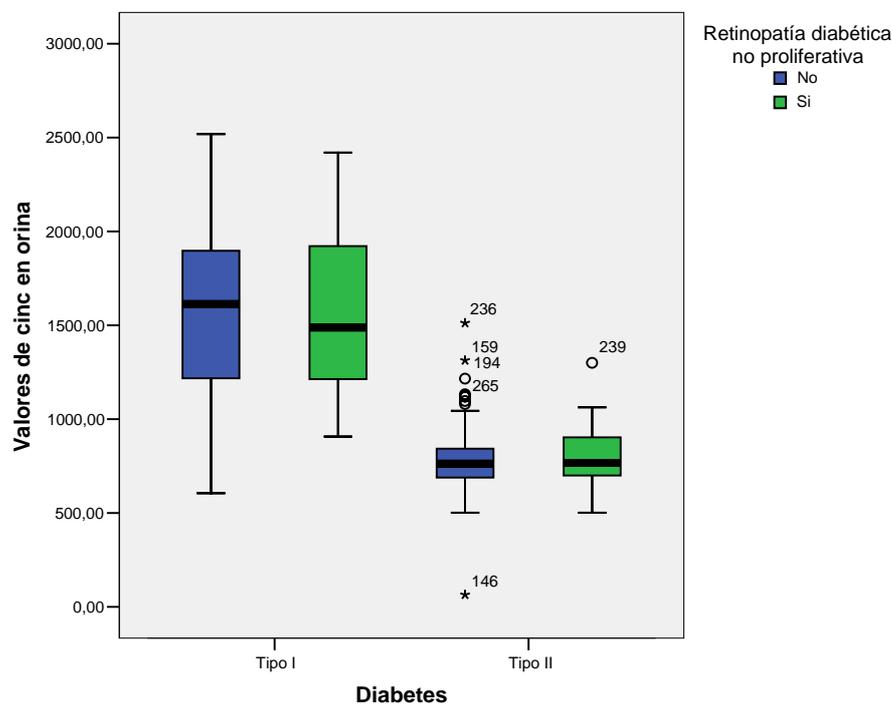
				Valores de cinc en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Retinopatía diabética no proliferativa	No	76	1569,45	1613,50	452,26	2519,00	606,00
			Si	6	1573,00	1488,00	546,32	2420,00	907,00
	Tipo II	Retinopatía diabética no proliferativa	No	106	776,10	763,00	190,07	1512,00	64,30
			Si	21	799,38	767,00	198,15	1300,00	502,00

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31086542,4 ^a	2	15543271	149,528	,000
Intersección	123661091	1	123661091	1189,633	,000
Retinopoli diabetes	7928,939	1	7928,939	,076	,783
Error	30651089,6	1	30651090	294,867	,000
Total	21413477,2	206	103948,918		
Total corregida	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,592 (R cuadrado corregida = ,588)



En el análisis ajustado según el tipo de diabetes, tampoco se observan diferencias en los valores de cinc según la variable Retinopatía No Proliferativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.783).

Hipertensión arterial

Hipertensión arterial vs cromo

Descriptivos

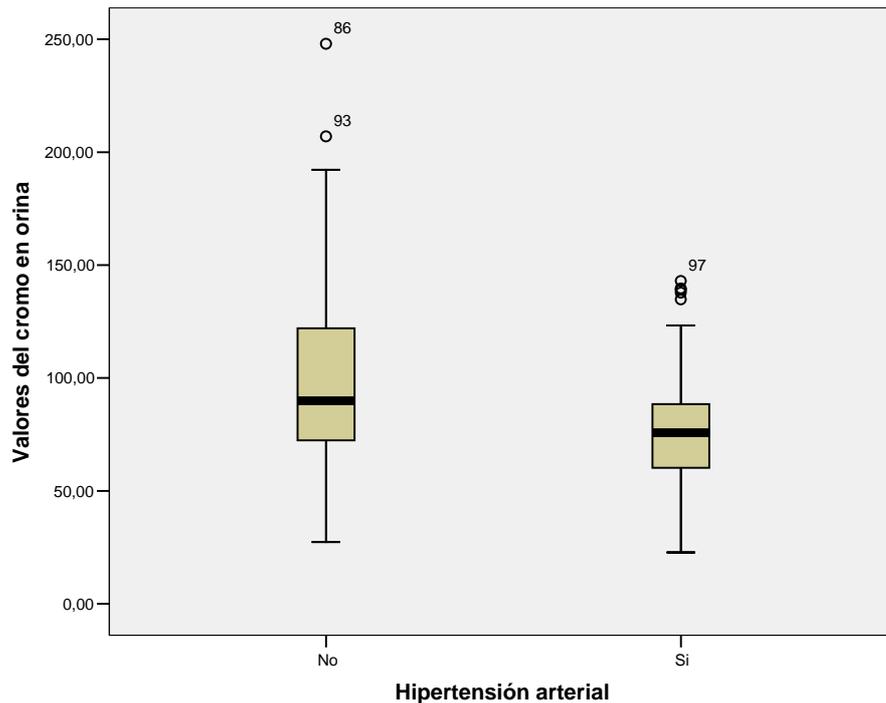
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	126	96,2262	38,58020	3,43700	89,4239	103,0284	27,40	248,00
Si	83	78,1699	24,83760	2,72628	72,7464	83,5933	22,80	143,00
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	16313,998	1	16313,998	14,271	,000
Intra-grupos	236640,258	207	1143,190		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de los niveles de cromo según la variable Hipertensión Arterial son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor<0.001). Sin embargo, es necesario ajustar el análisis debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan mayores índices de hipertensión arterial.

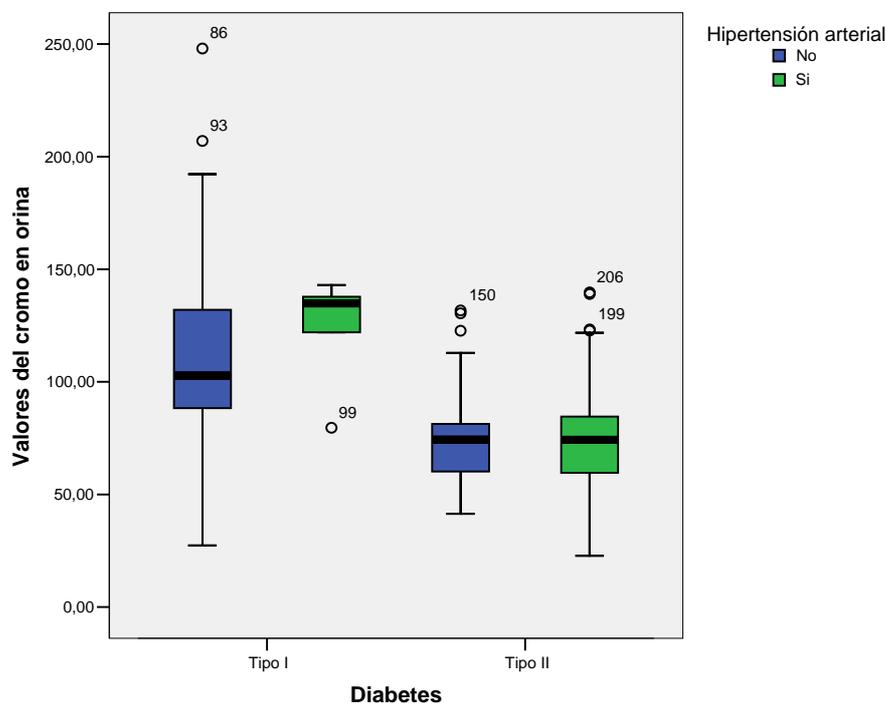
			Valores del cromo en orina						
			Recuento	Media	Mediana	Desviación típica		Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Hipertensión arterial	No	77	109,38	102,80	41,48	248,00	27,40
			Si	5	123,44	134,80	25,70	143,00	79,60
	Tipo II	Hipertensión arterial	No	49	75,56	74,40	20,95	131,70	41,40
			Si	78	75,27	74,30	21,93	139,70	22,80

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	60621,554 ^a	2	30310,777	32,465	,000
Intersección	1499909,00	1	1499909,0	1606,494	,000
Hipertart diabetes	94,057	1	94,057	,101	,751
Error	44307,557	1	44307,557	47,456	,000
Total	192332,702	206	933,654		
Total corregida	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,240 (R cuadrado corregida = ,232)



Del análisis ajustado se puede comprobar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre tener o no Hipertensión Arterial (Prueba ANOVA: p-valor=0.751). No existen diferencias estadísticamente significativas, podemos concluir que la hipertensión arterial no influye en los niveles de cromo.

Hipertensión arterial vs cinc

Descriptivos

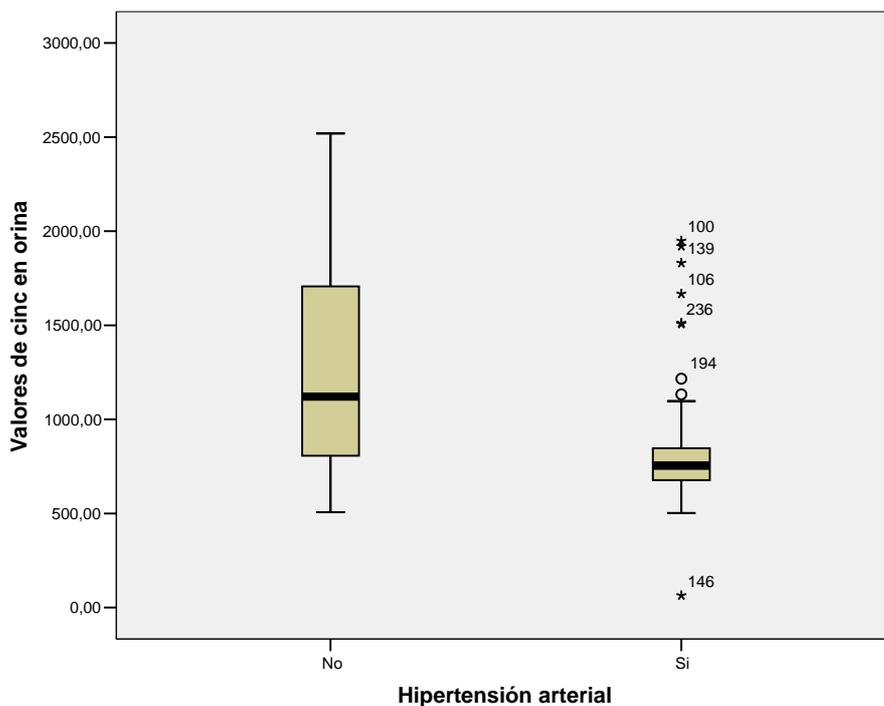
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	126	1266,5952	526,83397	46,93410	1173,7068	1359,4836	507,00	2519,00
Si	83	821,4253	310,18024	34,04670	753,6956	889,1550	64,30	1949,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	9916399,3	1	9916399,3	48,204	,000
Intra-grupos	42583620	207	205717,972		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Hipertensión Arterial son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor<0.001). Sin embargo, es necesario ajustar el análisis debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan mayores índices de hipertensión arterial.

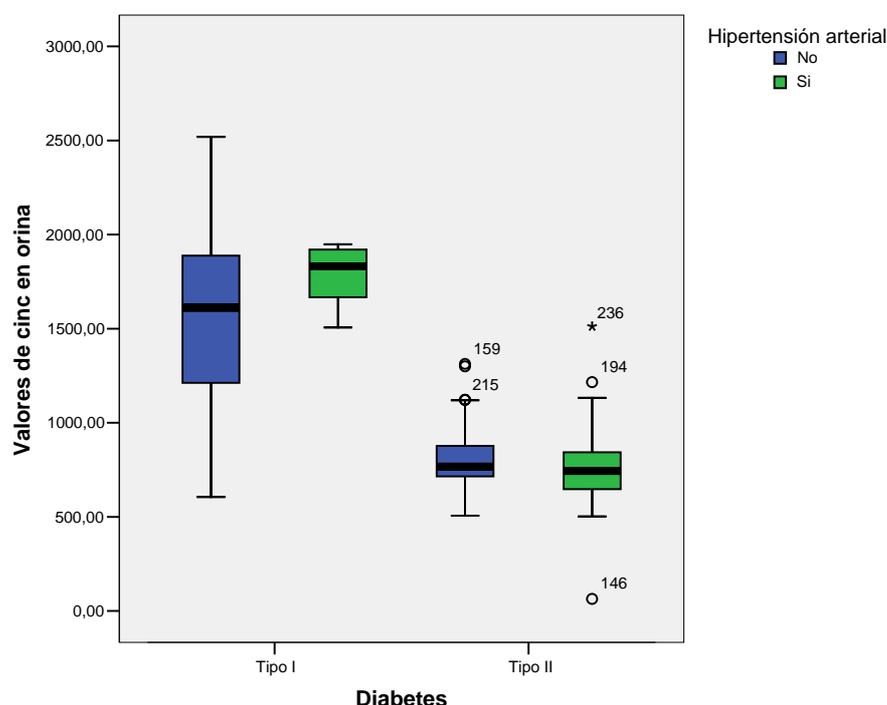
				Valores de cinc en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Hipertensión arterial	No	77	1556,39	1612,00	465,54	2519,00	606,00
			Si	5	1774,80	1831,00	185,69	1949,00	1507,00
	Tipo II	Hipertensión arterial	No	49	811,20	767,00	182,28	1313,00	507,00
			Si	78	760,31	744,00	194,59	1512,00	64,30

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31380531,6 ^a	3	10460177	101,534	,000
Intersección	97623830,0	1	97623830	947,603	,000
Hipertart diabetes	113974,170	1	113974,170	1,106	,294
diabetes * Hipertart	12576178,9	1	12576179	122,073	,000
Error	294555,030	1	294555,030	2,859	,092
Total	21119488,0	205	103021,893		
Total corregida	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,598 (R cuadrado corregida = ,592)



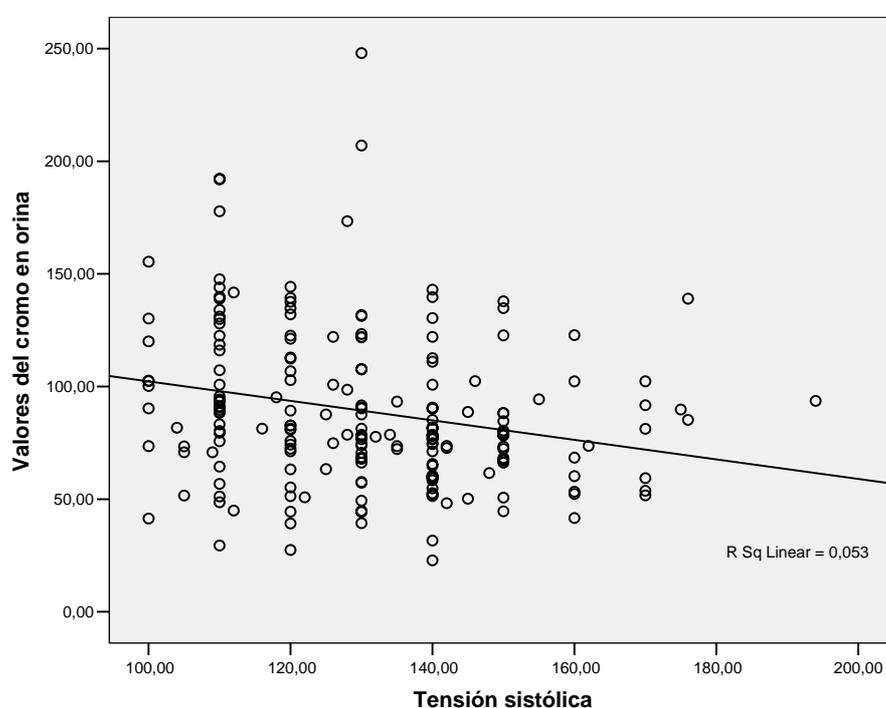
Del análisis ajustado se puede comprobar que existen ligeras diferencias entre tener o no Hipertensión Arterial para los individuos del grupo diabetes Tipo I, mientras que en los pacientes del grupo diabetes tipo II, no se observan diferencias. La interacción entre las variables diabetes e hipertensión arterial no es significativa pero muestra una ligera tendencia (Prueba ANOVA: p-valor=0.092).

Tensión sistólica

Tensión sistólica vs cromo

		Coeficientes ^a				
		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
Modelo		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	145,608	16,857		8,638	,000
	Tensión sistólica	-,433	,128	-,229	-3,388	,001

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



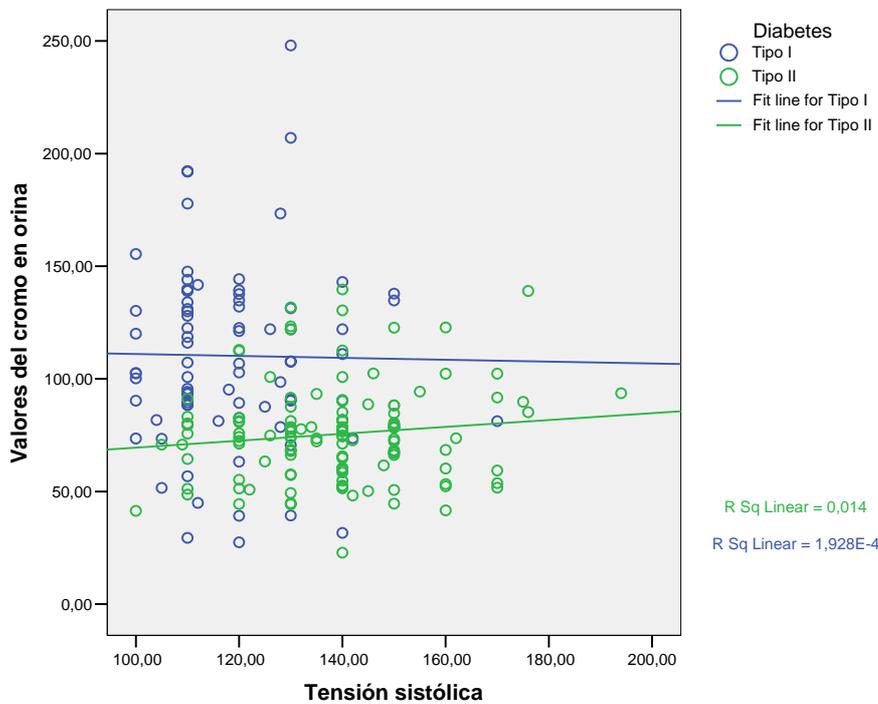
Se detecta una asociación entre los valores de la tensión arterial sistólica y los valores de cromo (Prueba ANOVA: p-valor=0.001). Sin embargo, es necesario ajustar el análisis debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan valores mayores de tensión sistólica y los pacientes con diabetes tipo I presentan valores de cromo mayores.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	60984,847 ^a	2	30492,423	32,721	,000
Intersección	19408,244	1	19408,244	20,827	,000
Tsistolica	457,349	1	457,349	,491	,484
diabetes	47694,595	1	47694,595	51,180	,000
Error	191969,410	206	931,890		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,241 (R cuadrado corregida = ,234)



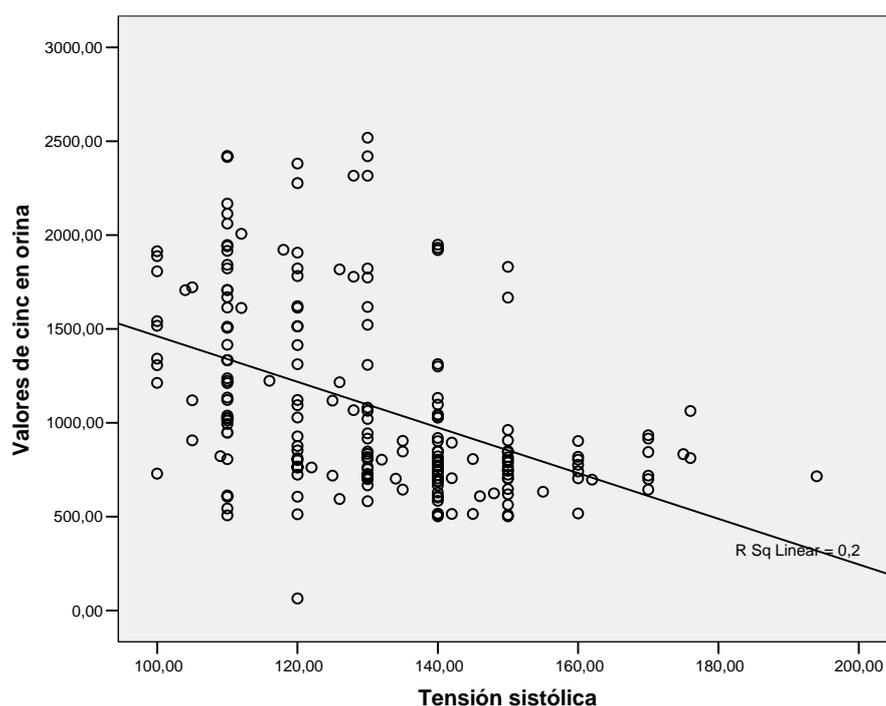
En el análisis ajustado, se puede comprobar que no existe asociación estadísticamente significativa entre la tensión sistólica y los valores de cromo, (Prueba ANOVA: p-valor=0.484).

Tensión sistólica vs cinc

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	2677,698	223,211		11,996	,000
	Tensión sistólica	-12,161	1,693	-,447	-7,184	,000

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



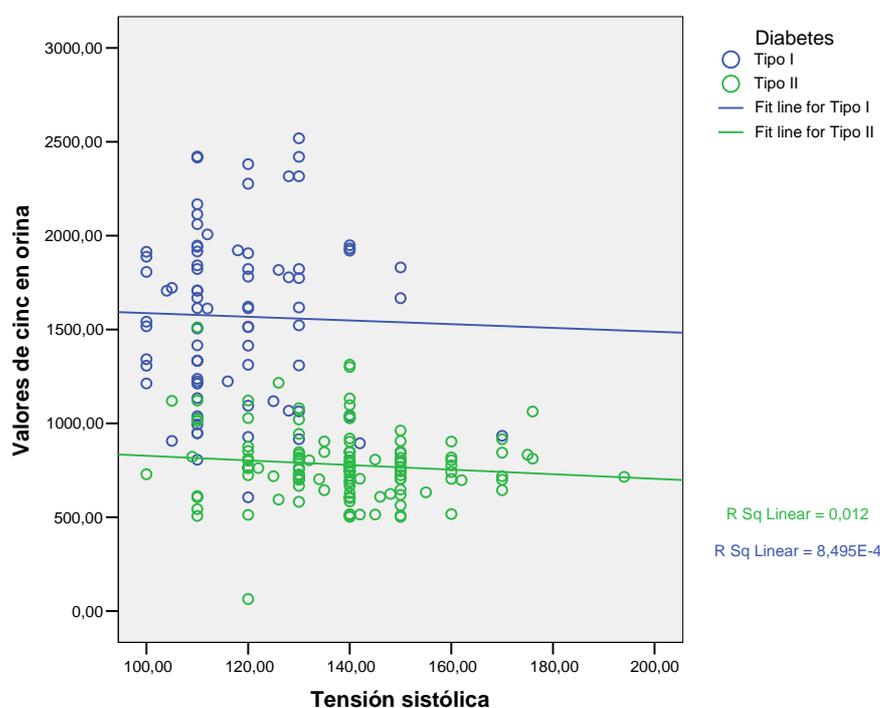
Se detecta una elevada asociación entre los valores de la tensión arterial sistólica y los valores de cromo (Prueba ANOVA: p-valor<0.001). Sin embargo, es necesario ajustar el análisis debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan valores mayores de tensión sistólica y los pacientes con diabetes tipo I presentan valores de cinc mayores.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31145442,7 ^a	2	15572721	150,224	,000
Intersección	5238484,98	1	5238485,0	50,534	,000
Tsistolica	66828,643	1	66828,643	,645	,423
diabetes	20667638,3	1	20667638	199,373	,000
Error	21354577,5	206	103662,997		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,593 (R cuadrado corregida = ,589)



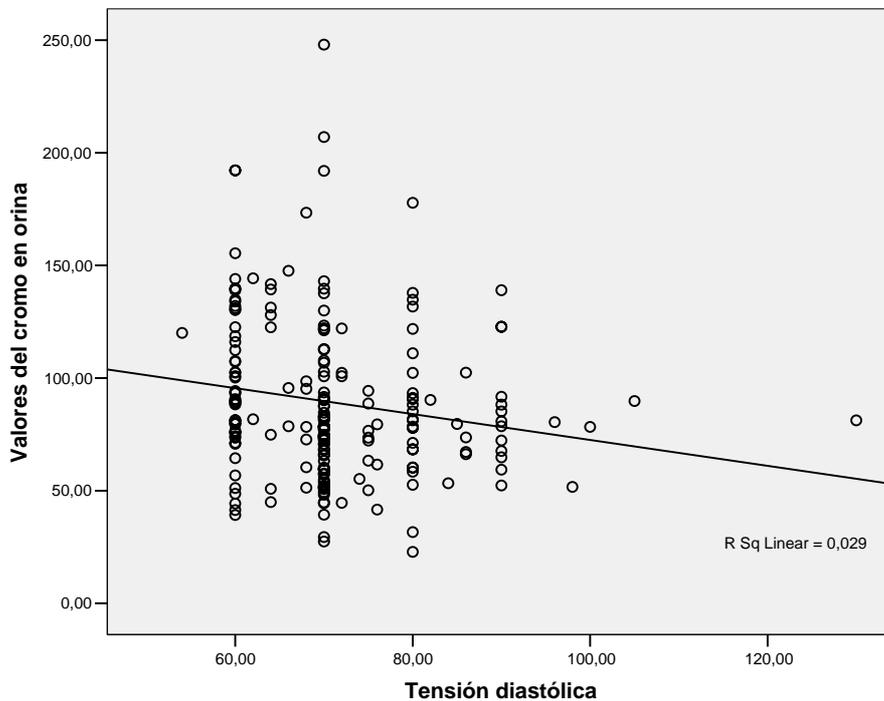
En el análisis ajustado, se puede comprobar que no existe asociación estadísticamente significativa entre la tensión sistólica y los valores de cinc, (Prueba ANOVA: p-valor=0.423).

Tensión diastólica

Tensión diastólica vs cromo

		Coeficientes ^a				
		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
Modelo		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	129,974	16,548		7,854	,000
	Tensión diastólica	-,575	,230	-,171	-2,499	,013

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



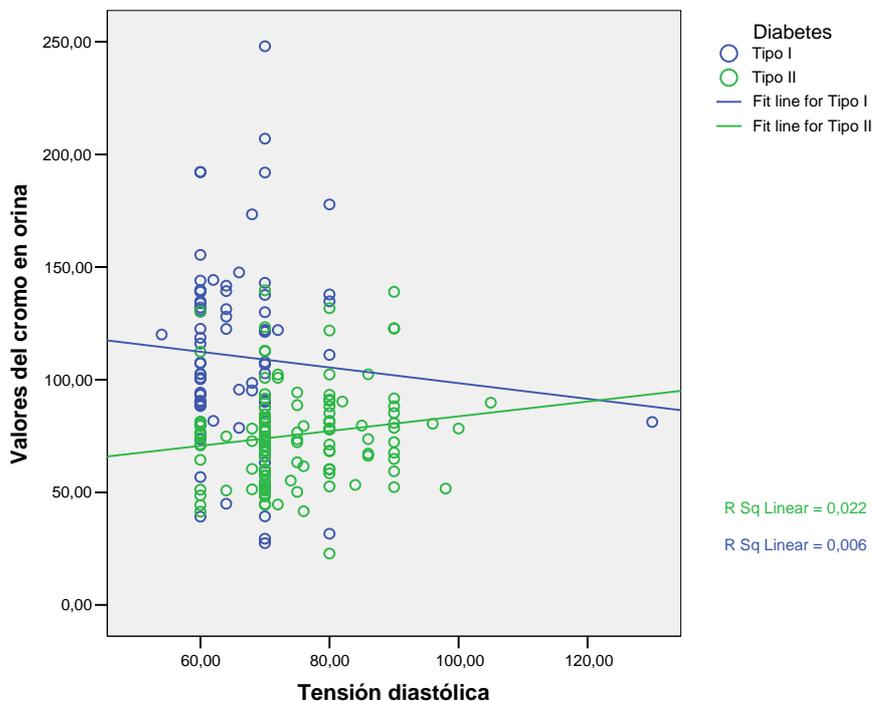
Se detecta una asociación entre los valores de la tensión arterial diastólica y los valores de cromo (Prueba ANOVA: p-valor=0.013). Sin embargo, es necesario ajustar el análisis debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan valores mayores de tensión diastólica y los pacientes con diabetes tipo I presentan valores de cromo mayores.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	62658,82 ^a	3	20886,274	22,500	,000
Intersección	30612,834	1	30612,834	32,978	,000
Tdiastolica	1,958	1	1,958	,002	,963
diabetes	6095,604	1	6095,604	6,567	,011
diabetes * Tdiastolica	2010,601	1	2010,601	2,166	,143
Error	190295,435	205	928,270		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,248 (R cuadrado corregida = ,237)



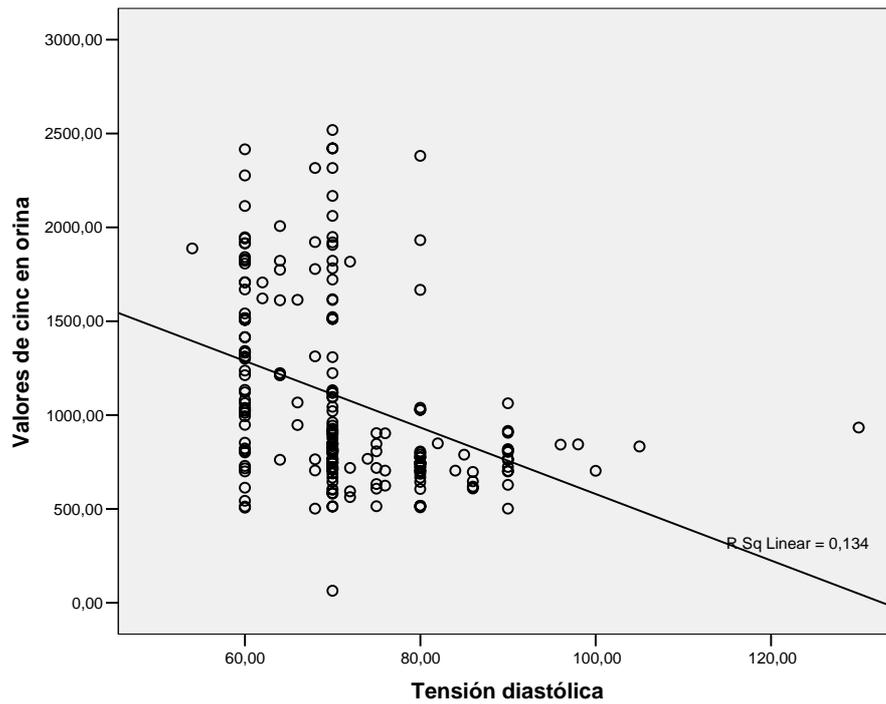
En el análisis ajustado, se puede comprobar que existe una ligera interacción entre las variables Tensión diastólica y Tipo de Diabetes aunque no es estadísticamente significativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.143). En los sujetos con diabetes tipo I, la relación entre la tensión diastólica y los valores de cromo es inversa, es decir, a mayor tensión los valores de cromo se reducen ligeramente. En los sujetos con diabetes de tipo II, la relación entre la tensión y el cromo es directa, es decir, individuos con mayores valores de tensión diastólica, tendrán en promedio valores ligeramente mayores de cromo.

Tensión diastólica vs cinc

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	2351,459	225,162		10,443	,000
	Tensión diastólica	-17,717	3,129	-,366	-5,662	,000

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



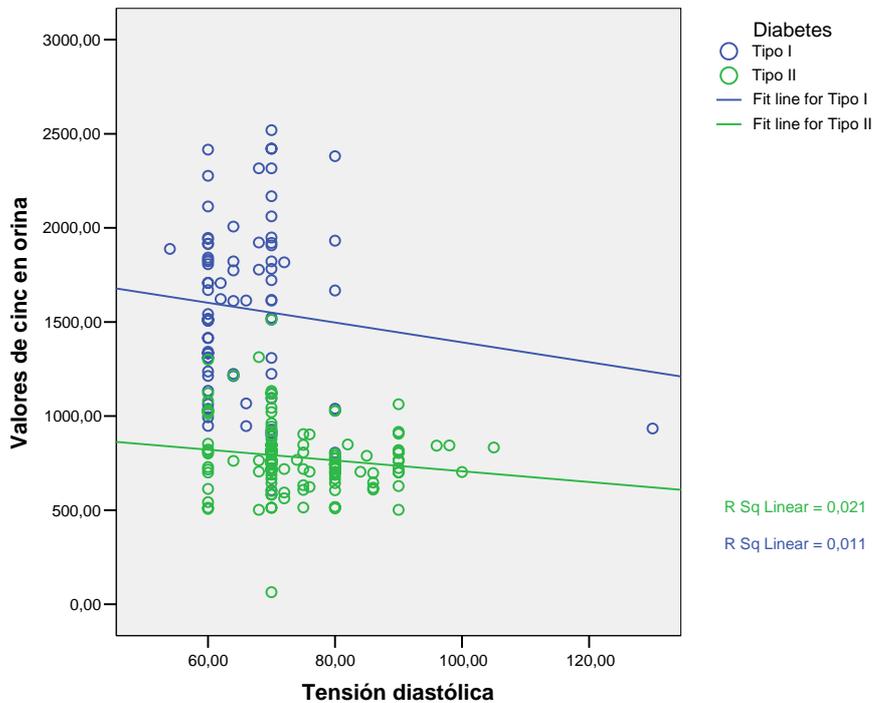
Se detecta una asociación entre los valores de la tensión arterial diastólica y los valores de cinc (Prueba ANOVA: p-valor<0.001). Sin embargo, es necesario ajustar el análisis debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan valores mayores de tensión diastólica y los pacientes con diabetes tipo I presentan valores de cinc mayores.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31344123,7 ^a	2	15672062	152,603	,000
Intersección	7793279,40	1	7793279,4	75,885	,000
Tdiastolica	265510,203	1	265510,203	2,585	,109
diabetes	24303102,6	1	24303103	236,645	,000
Error	21155895,9	206	102698,524		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,597 (R cuadrado corregida = ,593)



En el análisis ajustado, se puede comprobar que existe una ligera relación inversa entre las variables Tensión diastólica y valores de cinc (Prueba ANOVA: p-valor=0.109). Esta asociación no es distinta según los grupos de diabetes, por lo tanto no existe interacción.

Dislipemia

Dislipemia vs cromo

Descriptivos

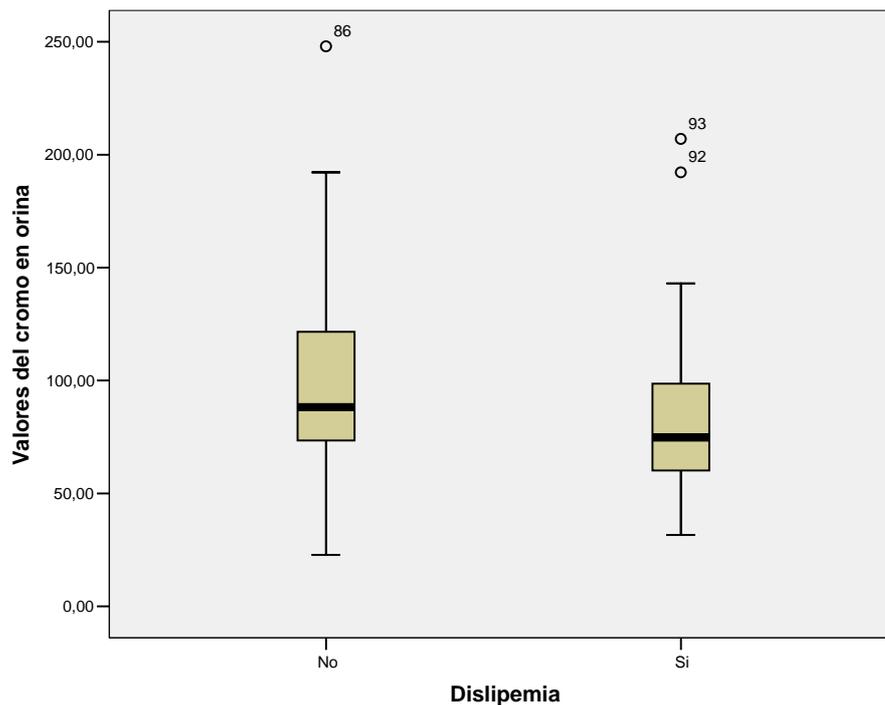
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	123	94,0984	36,70983	3,31001	87,5459	100,6509	22,80	248,00
Si	86	81,8430	30,85907	3,32762	75,2268	88,4592	31,60	207,00
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	7601,666	1	7601,666	6,413	,012
Intra-grupos	245352,590	207	1185,278		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de cromo según la variable Dislipemia son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.012). Existen diferencias entre grupos. Sin embargo, es necesario realizar un análisis ajustado por el grupo de diabetes debido a que existe un mayor índice de dislipemia en el grupo de diabetes tipo II.

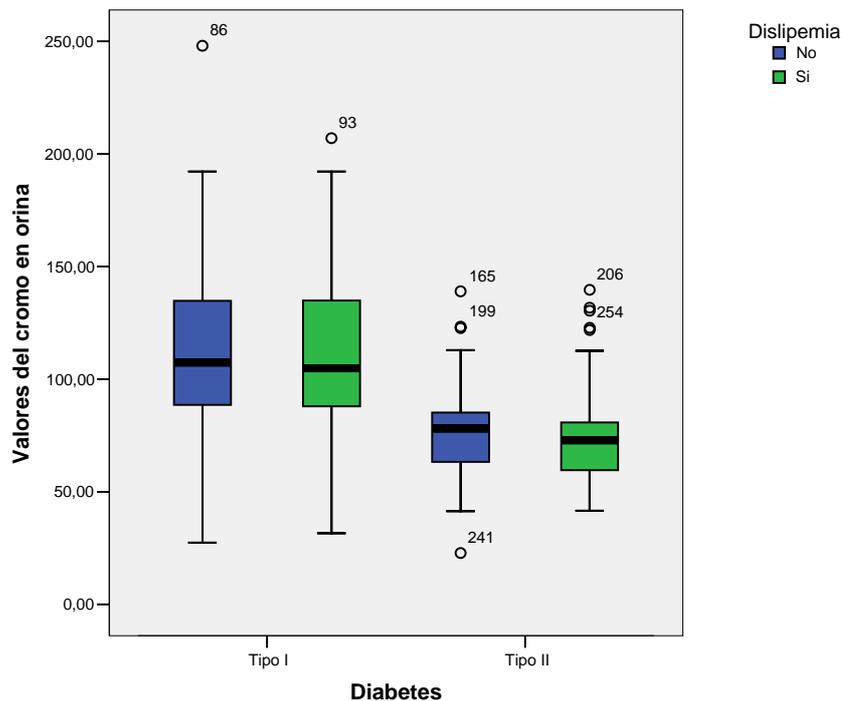
				Valores del cromo en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación		
							típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Dislipemia	No	66	110,31	107,40	39,68	248,00	27,40
			Si	16	109,93	104,80	46,16	207,00	31,60
	Tipo II	Dislipemia	No	57	75,33	78,10	20,97	139,00	22,80
			Si	70	75,42	72,85	22,03	139,70	41,60

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	60527,58 ^a	2	30263,790	32,399	,000
Intersección	1600626,13	1	1600626,1	1713,531	,000
Dislipemia	,084	1	,084	,000	,992
diabetes	52925,915	1	52925,915	56,659	,000
Error	192426,676	206	934,110		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,239 (R cuadrado corregida = ,232)



En el análisis ajustado, se puede comprobar que no existen diferencias entre los grupos de la variable Dislipemia (Prueba ANOVA: p-valor=0.992). No existen diferencias estadísticamente significativas. No podemos concluir que exista relación entre la dislipemia y los valores de cromo.

Dislipemia vs cinc

Descriptivos

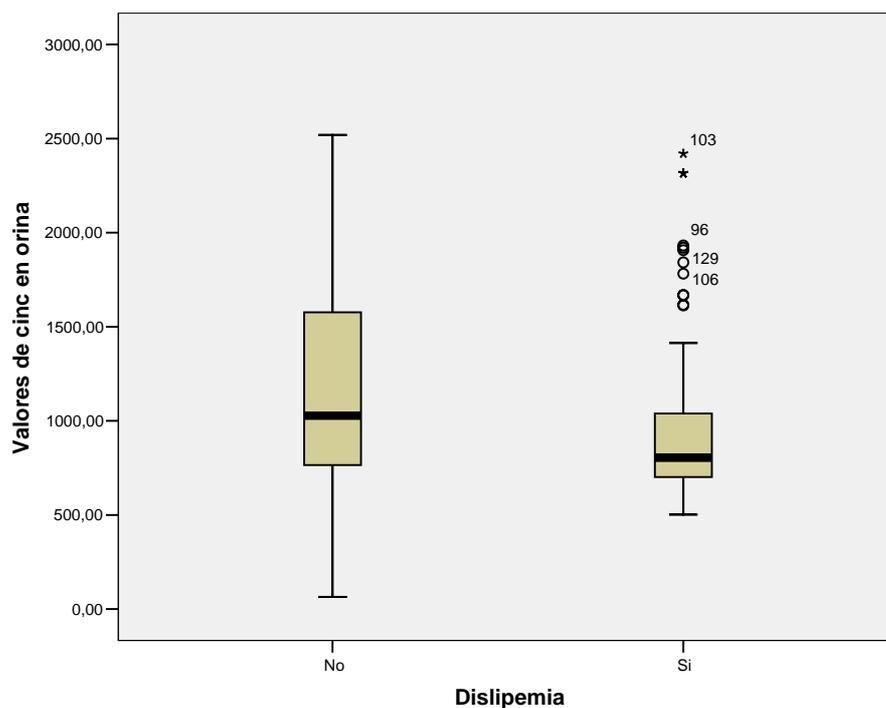
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	123	1182,2951	522,73556	47,13348	1088,9897	1275,6005	64,30	2519,00
Si	86	957,5233	442,00289	47,66240	862,7576	1052,2889	502,00	2420,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2557061,5	1	2557061,5	10,598	,001
Intra-grupos	49942958	207	241270,329		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de cinc según la variable Dislipemia son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.001). Existen diferencias entre grupos. Sin embargo, es necesario realizar un análisis ajustado por el grupo de diabetes debido a que existe un mayor índice de dislipemia en el grupo de diabetes tipo II.

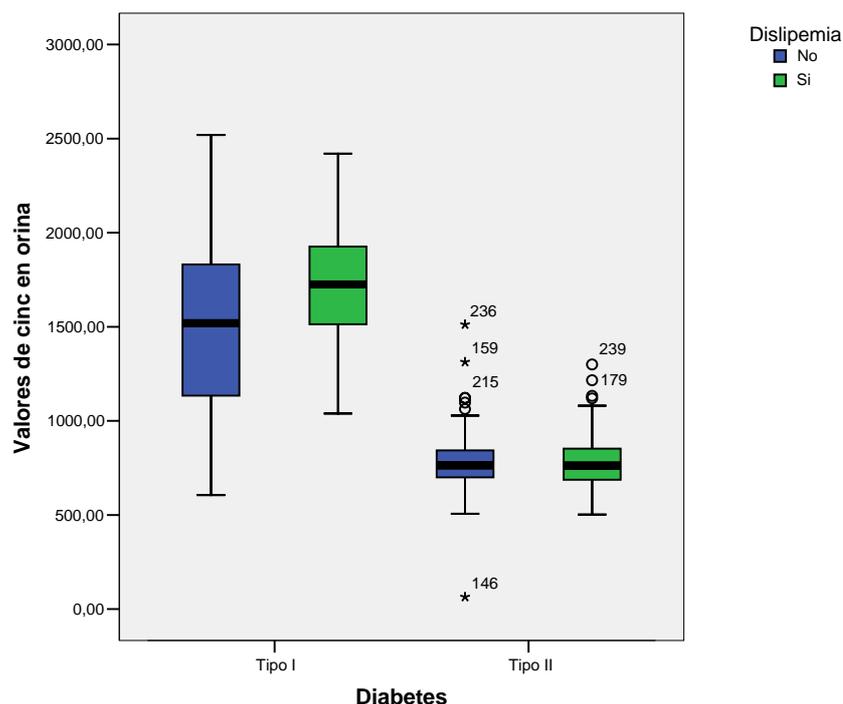
			Valores de cinc en orina					
			Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Dislipemia No	66	1527,83	1519,50	460,62	2519,00	606,00
		Si	16	1742,44	1725,50	404,05	2420,00	1039,00
	Tipo II	Dislipemia No	57	782,20	764,00	213,01	1512,00	64,30
		Si	70	778,11	762,50	172,23	1300,00	502,00

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31672235,3 ^a	3	10557412	103,913	,000
Intersección	213137592	1	213137592	2097,833	,000
Dislipemia	404807,422	1	404807,422	3,984	,047
diabetes	26707419,7	1	26707420	262,871	,000
diabetes * Dislipemia	436828,836	1	436828,836	4,300	,039
Error	20827784,2	205	101598,948		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,603 (R cuadrado corregida = ,597)



En el análisis ajustado, se puede comprobar que existen diferencias en los niveles de cinc entre los grupos de la variable Dislipemia, y se detecta una interacción con los grupos de Diabetes (Prueba ANOVA: p-valor=0.039). En el grupo de Diabetes Tipo I, los pacientes con dislipemia tienen en promedio valores de cinc mayores que los pacientes sin dislipemia. En cambio, en los pacientes con diabetes tipo II, los valores promedio de pacientes con o sin dislipemia son similares.

Neuropatía

Neuropatía vs cromo

Descriptivos

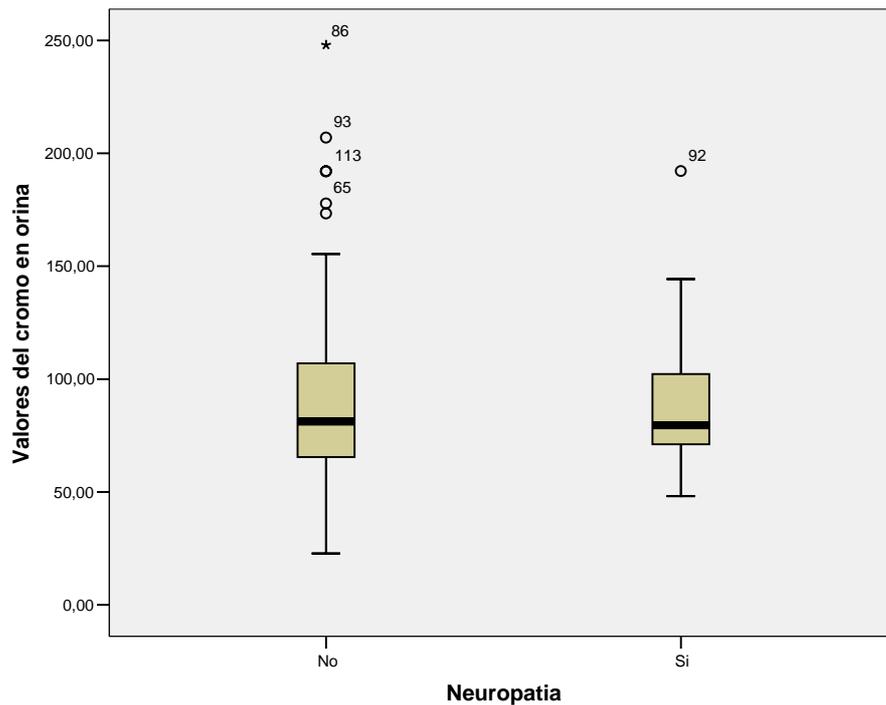
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	176	88,6943	35,62594	2,68541	83,3944	93,9943	22,80	248,00
Si	33	90,9818	30,97255	5,39163	79,9994	101,9642	48,20	192,20
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	145,413	1	145,413	,119	,730
Intra-grupos	252808,843	207	1221,299		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de cromo según la variable Neuropatía no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.730). No existen diferencias entre grupos. Sin embargo, es necesario realizar el análisis ajustado ya que los pacientes del grupo diabetes tipo II tienen una mayor incidencia de neuropatía.

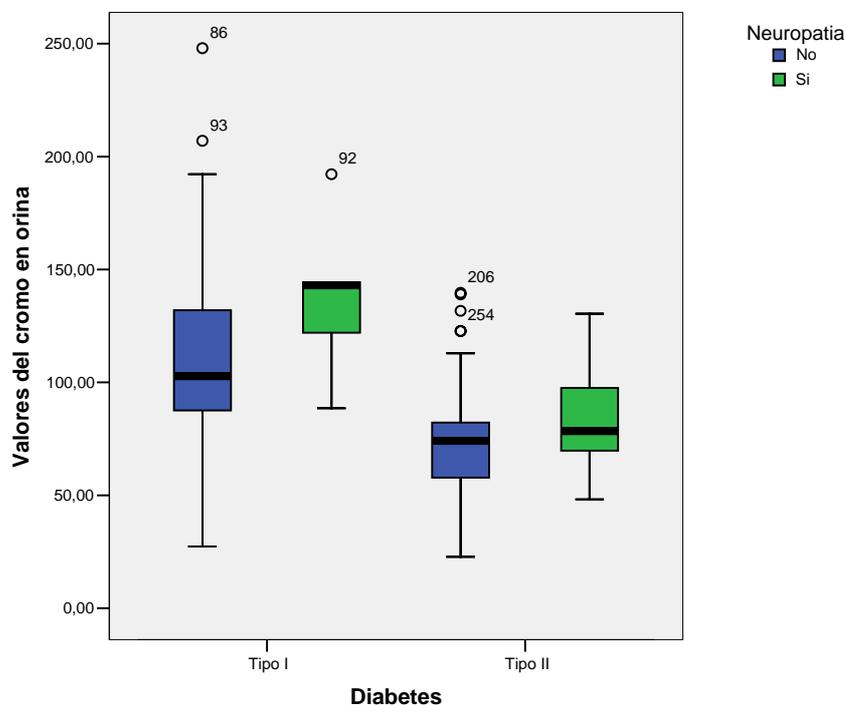
				Valores del cromo en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Neuropatía	No	77	108,43	102,80	40,48	248,00	27,40
			Si	5	138,02	143,00	37,74	192,20	88,60
	Tipo II	Neuropatía	No	99	73,34	74,20	21,26	139,70	22,80
			Si	28	82,58	78,50	21,05	130,40	48,20

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	64900,489 ^a	2	32450,245	35,547	,000
Intersección	960205,707	1	960205,707	1051,839	,000
Neuropatía	4372,992	1	4372,992	4,790	,030
diabetes	64755,076	1	64755,076	70,935	,000
Error	188053,767	206	912,882		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,257 (R cuadrado corregida = ,249)



En el análisis ajustado sí se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de la variable Neuropatía. Los pacientes con neuropatía tienen valores de cromo mayores, independientemente del grupo de diabetes (Prueba ANOVA: p-valor=0.030).

Neuropatía vs cinc

Descriptivos

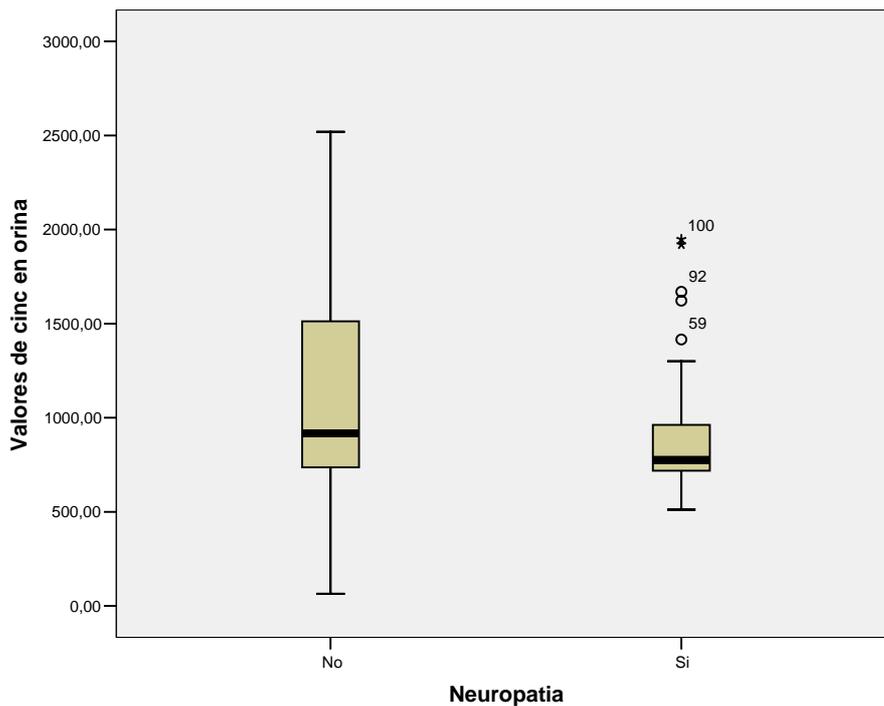
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
No	176	1121,0244	517,16649	38,98289	1044,0873	1197,9616	64,30	2519,00
Si	33	923,3030	379,46998	66,05725	788,7488	1057,8572	512,00	1949,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1086394,8	1	1086394,8	4,374	,038
Intra-grupos	51413625	207	248374,999		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Neuropatía son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.038). Existen diferencias entre grupos. Sin embargo, es necesario realizar el análisis ajustado ya que los pacientes del grupo diabetes tipo II tienen una mayor incidencia de neuropatía.

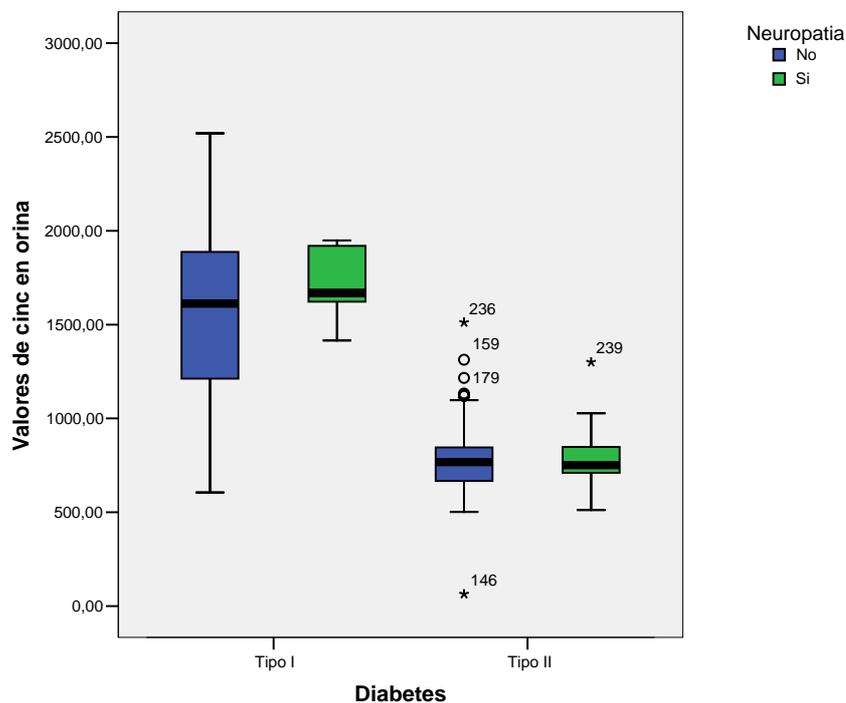
				Valores de cinc en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación		
							típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Neuropatía	No	77	1560,26	1612,00	466,28	2519,00	606,00
			Si	5	1715,20	1669,00	221,89	1949,00	1416,00
	Tipo II	Neuropatía	No	99	779,40	767,00	198,79	1512,00	64,30
			Si	28	781,89	751,00	162,79	1300,00	512,00

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31101667,3 ^a	2	15550834	149,706	,000
Intersección	142168629	1	142168629	1368,645	,000
Neuropatía	23053,824	1	23053,824	,222	,638
diabetes	30015272,5	1	30015272	288,954	,000
Error	21398352,3	206	103875,497		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,592 (R cuadrado corregida = ,588)



En el análisis ajustado no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de la variable Neuropatía (Prueba ANOVA: p-valor=0.638). No podemos concluir que la Neuropatía influya en los valores de cinc.

Hemoglobina glucosilada

Hemoglobina glucosilada vs cromo

Descriptivos

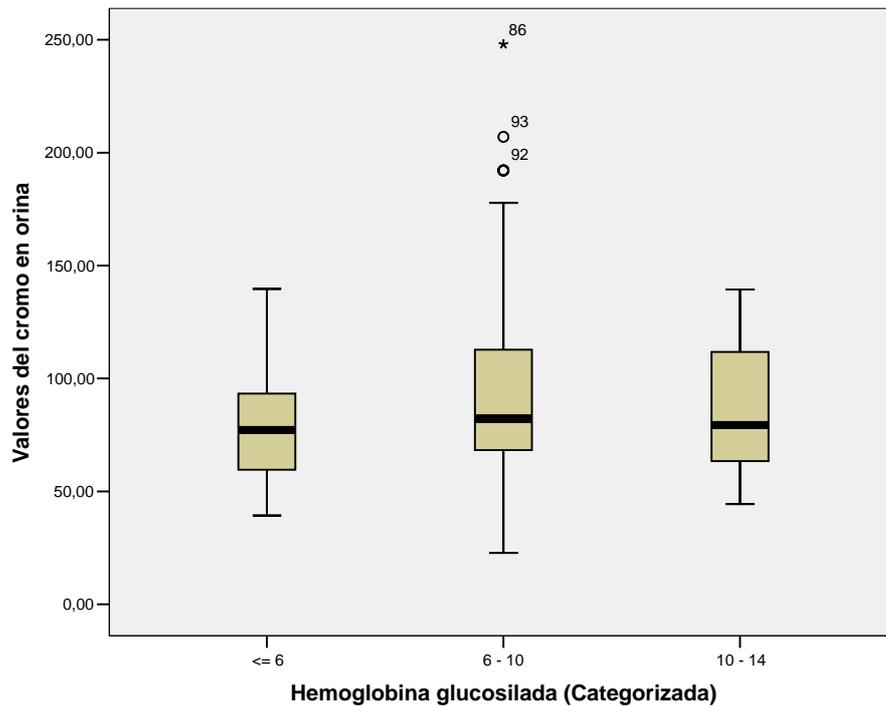
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Menor o igual a 6	42	79,1095	24,19698	3,73368	71,5692	86,6498	39,30	139,70
Entre 6 y 10	156	91,8583	36,98189	2,96092	86,0094	97,7073	22,80	248,00
Entre 10 y 14	11	87,2818	33,98061	10,24554	64,4533	110,1103	44,40	139,40
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5414,864	2	2707,432	2,253	,108
Intra-grupos	247539,392	206	1201,648		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio según la variable Hemoglobina Glucosilada (categorizada) no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.108). No existen diferencias entre grupos aunque se aprecia cierta tendencia, ya el promedio de los niveles de cromo para el grupo Hemoglobina <6 es ligeramente inferior.

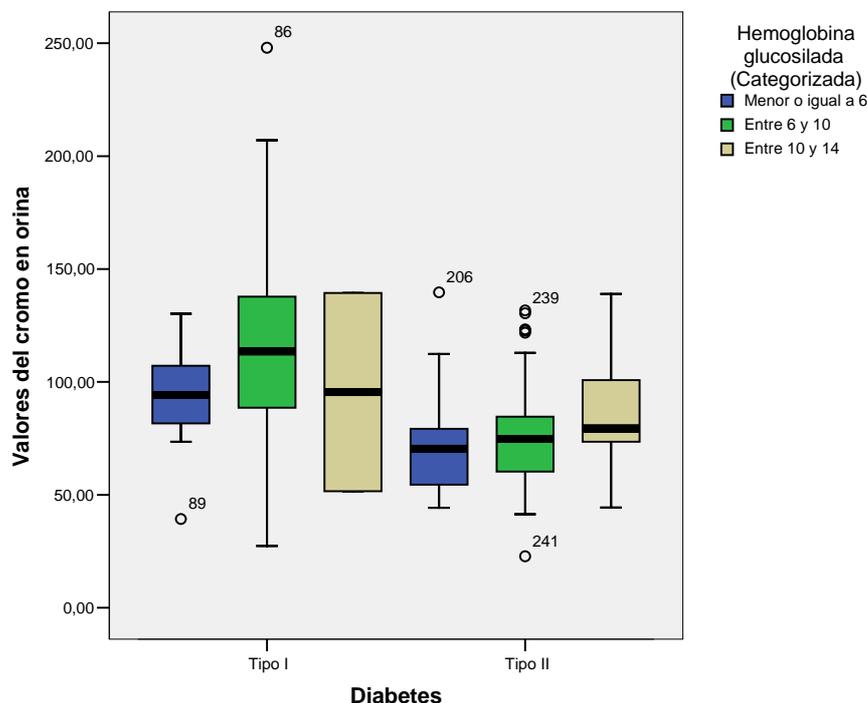
				Valores del cromo en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación típica		
							Máximo	Mínimo	
Diabetes	Tipo I	Hemoglobina glucosilada (Categorizada)	Menor o igual a 6	14	94,61	94,25	22,71	130,20	39,30
			Entre 6 y 10	66	113,99	113,50	42,78	248,00	27,40
			Entre 10 y 14	2	95,50	95,50	62,08	139,40	51,60
	Tipo II	Hemoglobina glucosilada (Categorizada)	Menor o igual a 6	28	71,36	70,40	21,30	139,70	44,30
			Entre 6 y 10	90	75,63	74,80	20,38	131,70	22,80
			Entre 10 y 14	9	85,46	79,40	30,67	139,00	44,40

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	63954,496 ^a	3	21318,165	23,123	,000
Intersección	604356,947	1	604356,947	655,520	,000
HbA1c_categ	3426,999	2	1713,499	1,859	,159
diabetes	58539,632	1	58539,632	63,495	,000
Error	188999,760	205	921,950		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,253 (R cuadrado corregida = ,242)



En el análisis ajustado, no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de la variable Hemoglobina Glucosilada (Prueba ANOVA: p-valor=0.159). Existe una ligera tendencia (sin significación estadística) ya que los grupos de pacientes con valores de hemoglobina glucosilada inferior a 6 tiene en promedio valores de cromo ligeramente inferiores.

Hemoglobina glucosilada vs cinc

Descriptivos

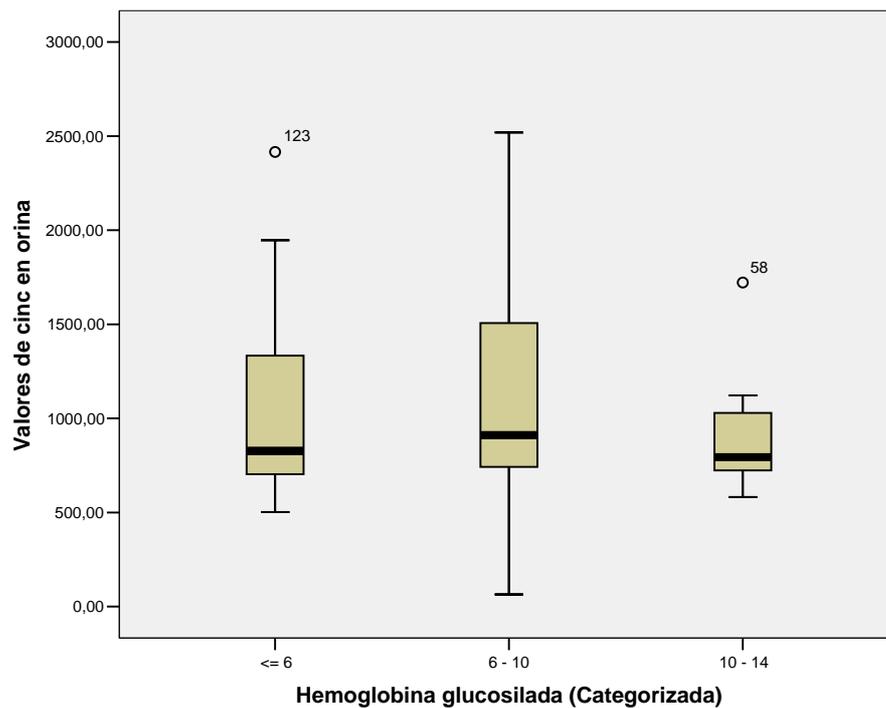
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Menor o igual a 6	42	1035,8571	480,72976	74,17821	886,0512	1185,6631	502,00	2416,00
Entre 6 y 10	156	1116,7968	517,14217	41,40451	1035,0069	1198,5867	64,30	2519,00
Entre 10 y 14	11	913,0000	315,04603	94,98995	701,3492	1124,6508	582,00	1722,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	579750,573	2	289875,286	1,150	,319
Intra-grupos	51920269	206	252040,141		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de cinc según la variable Hemoglobina Glucosilada (categorizada) no son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.319). No existen diferencias entre grupos.

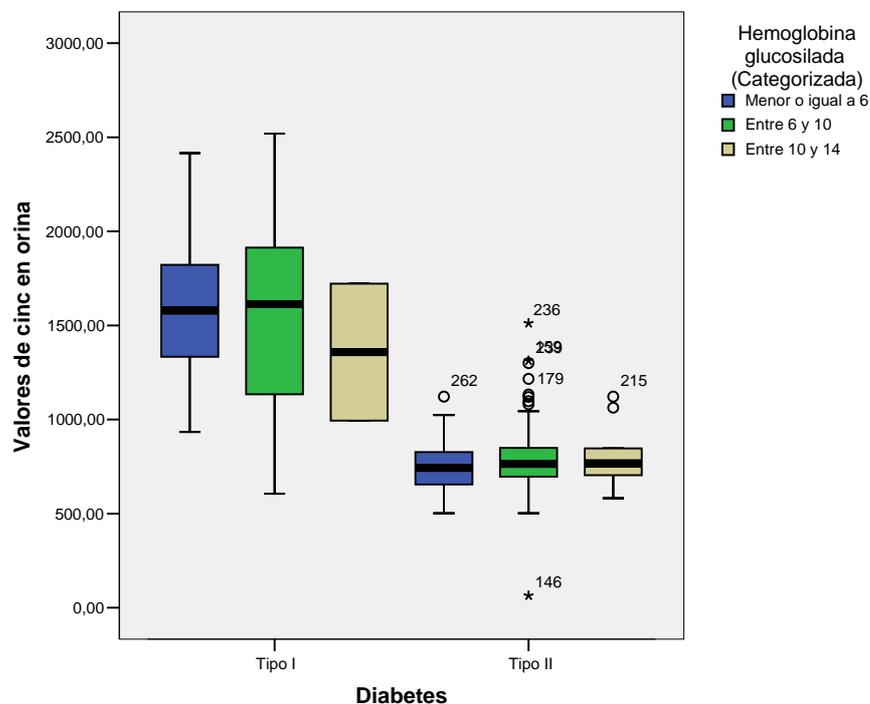
				Valores de cinc en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación		
							típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Hemoglobina glucosilada (Categorizada)	Menor o igual a 6	14	1617,71	1579,50	366,64	2416,00	934,00
			Entre 6 y 10	66	1565,94	1613,50	475,52	2519,00	606,00
			Entre 10 y 14	2	1358,00	1358,00	514,77	1722,00	994,00
	Tipo II	Hemoglobina glucosilada (Categorizada)	Menor o igual a 6	28	744,93	743,00	151,27	1122,00	502,00
			Entre 6 y 10	90	787,43	764,50	203,26	1512,00	64,30
			Entre 10 y 14	9	814,11	767,00	174,46	1122,00	582,00

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31083317,9 ^a	3	10361106	99,176	,000
Intersección	96507723,6	1	96507724	923,769	,000
HbA1c_categ diabetes	4704,452	2	2352,226	,023	,978
Error	30503567,3	1	30503567	291,979	,000
Total	21416701,7	205	104471,715		
Total corregida	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,592 (R cuadrado corregida = ,586)



En el análisis ajustado, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cinc entre los grupos de la variable hemoglobina glucosilada (Prueba ANOVA: p-valor=0.978). Dentro de cada grupo no se observan diferencias, pero entre los diferentes grupos sí las hay.

Microalbuminuria

Microalbuminuria vs cromo

Descriptivos

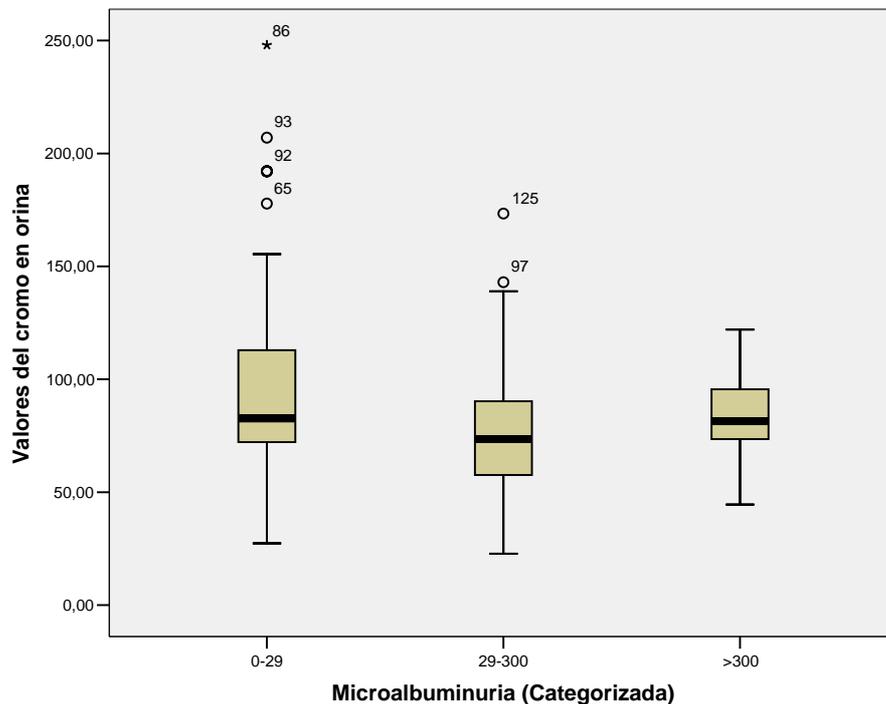
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
De 0 a 29	149	93,0027	36,29440	2,97335	87,1270	98,8784	27,40	248,00
De 29 a 300	50	78,5820	30,33161	4,28954	69,9619	87,2021	22,80	173,40
Superior a 300	10	82,6100	22,83859	7,22219	66,2723	98,9477	44,60	122,00
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	8221,614	2	4110,807	3,460	,033
Intra-grupos	244732,642	206	1188,023		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de los niveles de cromo según la variable Microalbuminuria (categorizada) son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor=0.033). Existen diferencias entre grupos. Sin embargo, este análisis debe ajustarse debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan valores mayores de microalbuminuria.

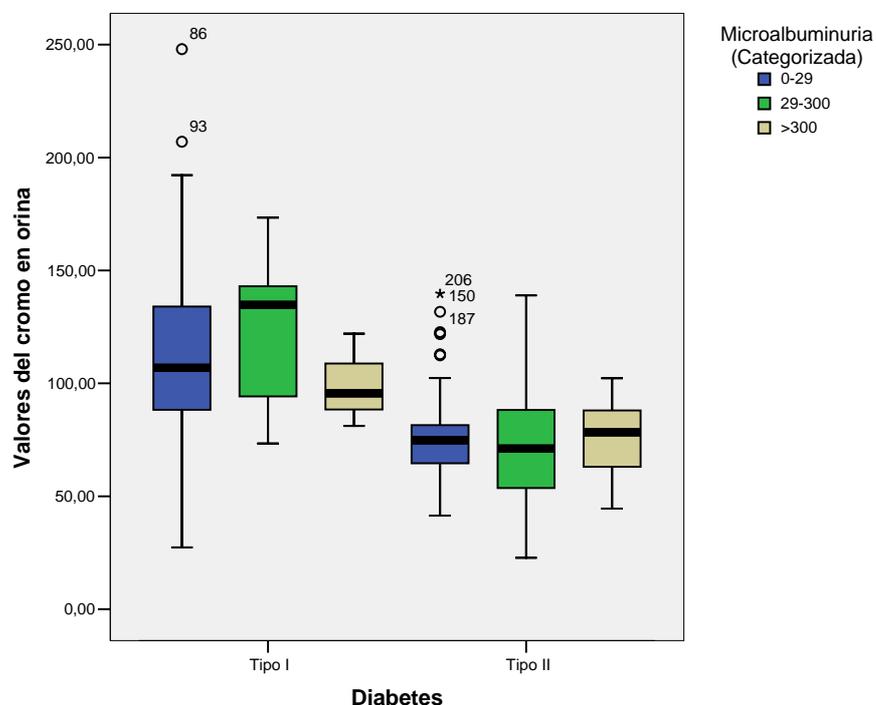
				Valores del cromo en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Microalbuminuria (Categorizada)	0-29	74	109,75	107,00	41,52	248,00	27,40
			29-300	5	123,76	134,80	39,89	173,40	73,40
			>300	3	99,60	95,60	20,69	122,00	81,20
	Tipo II	Microalbuminuria (Categorizada)	0-29	75	76,48	74,80	19,42	139,70	41,40
			29-300	45	73,56	71,20	24,94	139,00	22,80
			>300	7	75,33	78,30	20,82	102,30	44,60

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	60653,460 ^a	3	20217,820	21,553	,000
Intersección	560367,151	1	560367,151	597,373	,000
mal24h_cat	125,963	2	62,981	,067	,935
diabetes	52431,846	1	52431,846	55,894	,000
Error	192300,796	205	938,053		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,240 (R cuadrado corregida = ,229)



En el análisis ajustado, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cromo entre los grupos de la variable Microalbuminuria (Prueba ANOVA: p-valor=0.935).

Microalbuminuria vs cinc

Descriptivos

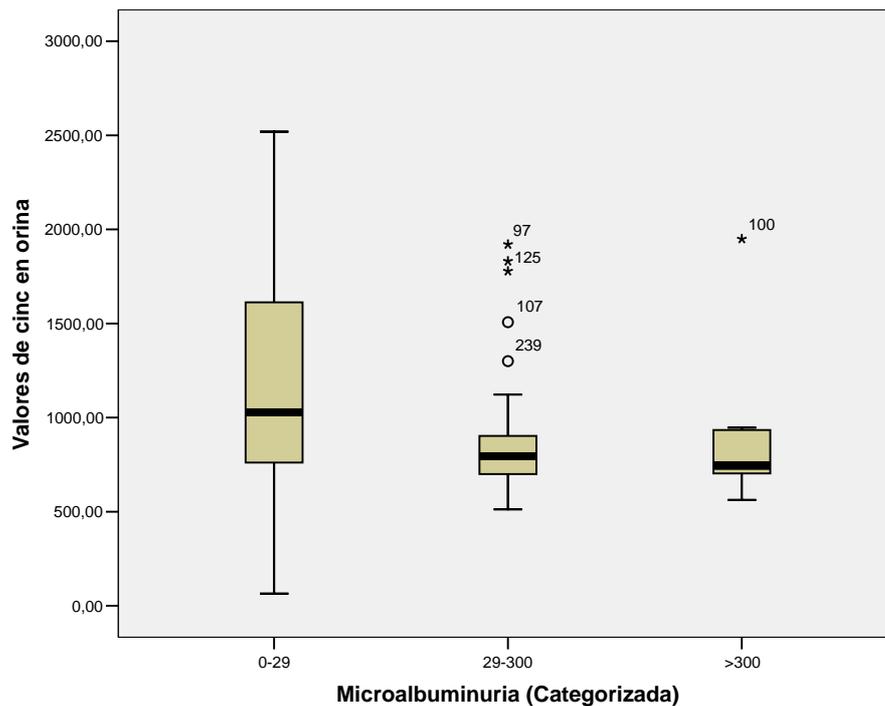
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
De 0 a 29	149	1178,9550	534,35326	43,77592	1092,4484	1265,4616	64,30	2519,00
De 29 a 300	50	865,9400	310,19003	43,86749	777,7850	954,0950	513,00	1920,00
Superior a 300	10	880,8000	394,34638	124,70327	598,7016	1162,8984	563,00	1949,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	4126819,4	2	2063409,7	8,787	,000
Intra-grupos	48373200	206	234821,360		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Microalbuminuria (categorizada) son estadísticamente diferentes. (Prueba ANOVA: p-valor<0.001). Existen diferencias entre grupos. Sin embargo, este análisis debe ajustarse debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan valores mayores de Microalbuminuria.

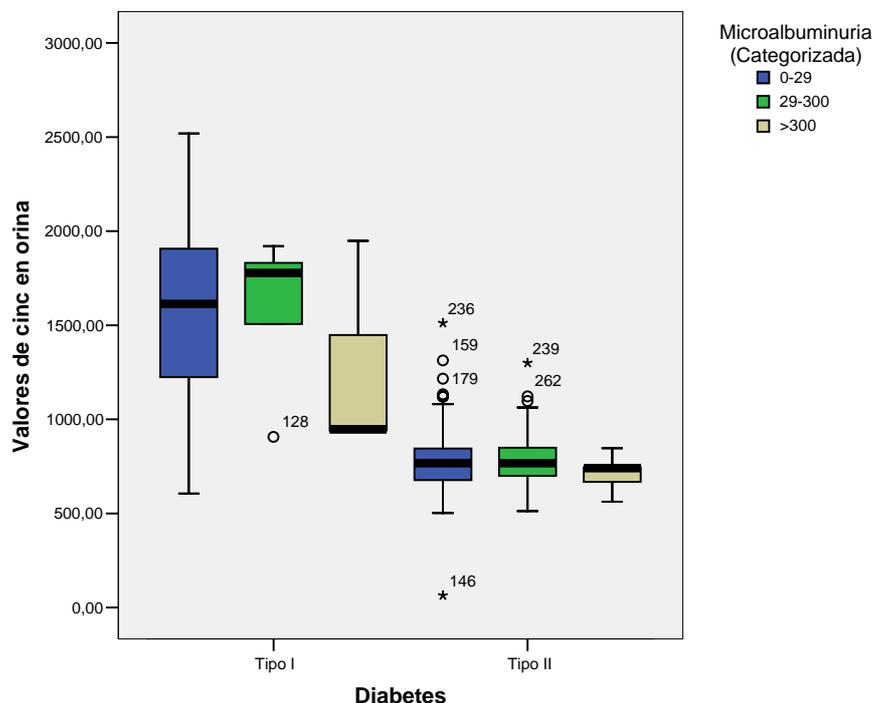
				Valores de cinc en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Microalbuminuria (Categorizada)	0-29	74	1580,31	1613,50	456,48	2519,00	606,00
			29-300	5	1588,60	1778,00	411,00	1920,00	907,00
			>300	3	1276,67	947,00	582,29	1949,00	934,00
	Tipo II	Microalbuminuria (Categorizada)	0-29	75	782,95	767,00	213,26	1512,00	64,30
			29-300	45	785,64	767,00	160,80	1300,00	513,00
			>300	7	711,14	741,00	91,13	847,00	563,00

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31273461,3 ^a	3	10424487	100,677	,000
Intersección	85642856,0	1	85642856	827,114	,000
mal24h_categ	194847,824	2	97423,912	,941	,392
diabetes	27146641,9	1	27146642	262,174	,000
Error	21226558,3	205	103544,187		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,596 (R cuadrado corregida = ,590)



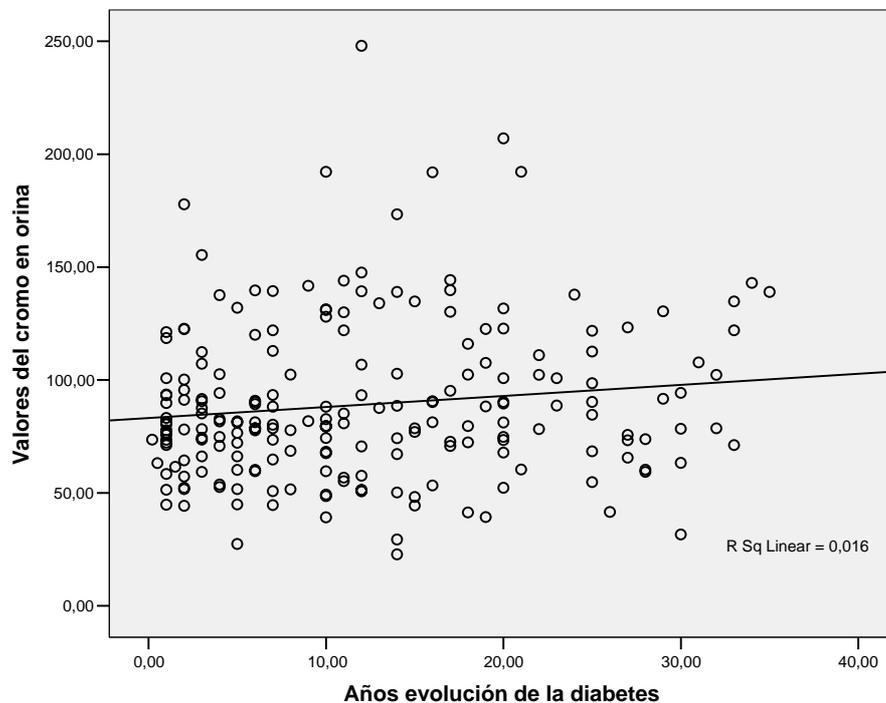
En el análisis ajustado, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cromo entre los grupos de la variable Microalbuminuria (Prueba ANOVA: p-valor=0.392).

Años evolución de la diabetes

Años evolución de la diabetes vs cromo

		Coeficientes ^a				
		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
Modelo		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	83,135	3,986		20,856	,000
	Años evolución de la diabetes	,490	,264	,128	1,859	,064

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



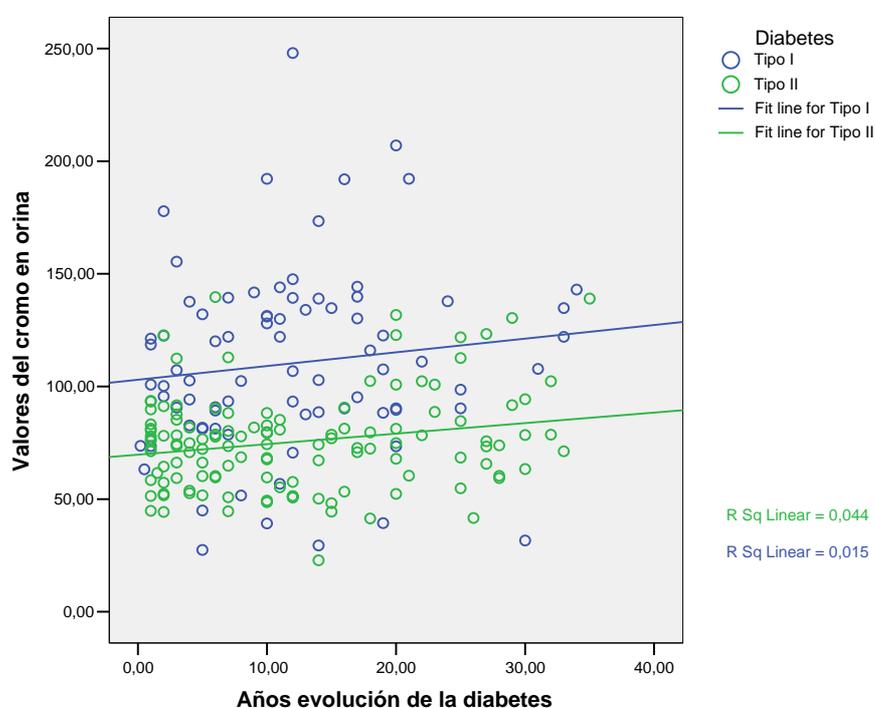
Se detecta cierta asociación entre los años de evolución de la diabetes y los valores de cromo aunque no es estadísticamente significativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.064). Los valores de cromo aumentan ligeramente en promedio, aunque no es estadísticamente significativo según aumentan los años de evolución de la diabetes.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	65077,269 ^a	2	32538,635	35,677	,000
Intersección	559180,232	1	559180,232	613,120	,000
Añoevoluc	4549,772	1	4549,772	4,989	,027
diabetes	60922,100	1	60922,100	66,799	,000
Error	187876,987	206	912,024		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,257 (R cuadrado corregida = ,250)



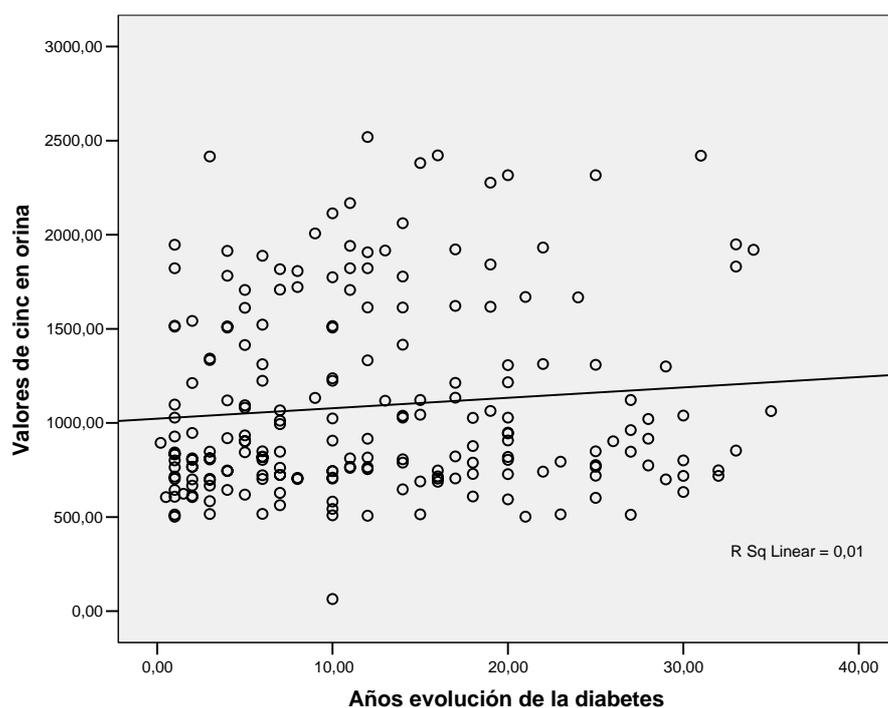
En el análisis ajustado por el tipo de diabetes, se confirma la relación entre los años de evolución y los valores de cromo (Prueba ANOVA: p-valor=0.027). Los valores de cromo aumentan ligeramente en promedio, según aumentan los años de evolución de la diabetes.

Años evolución de la diabetes vs cinc

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	1023,181	57,612		17,760	,000
	Años evolución de la diabetes	5,519	3,812	,100	1,448	,149

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



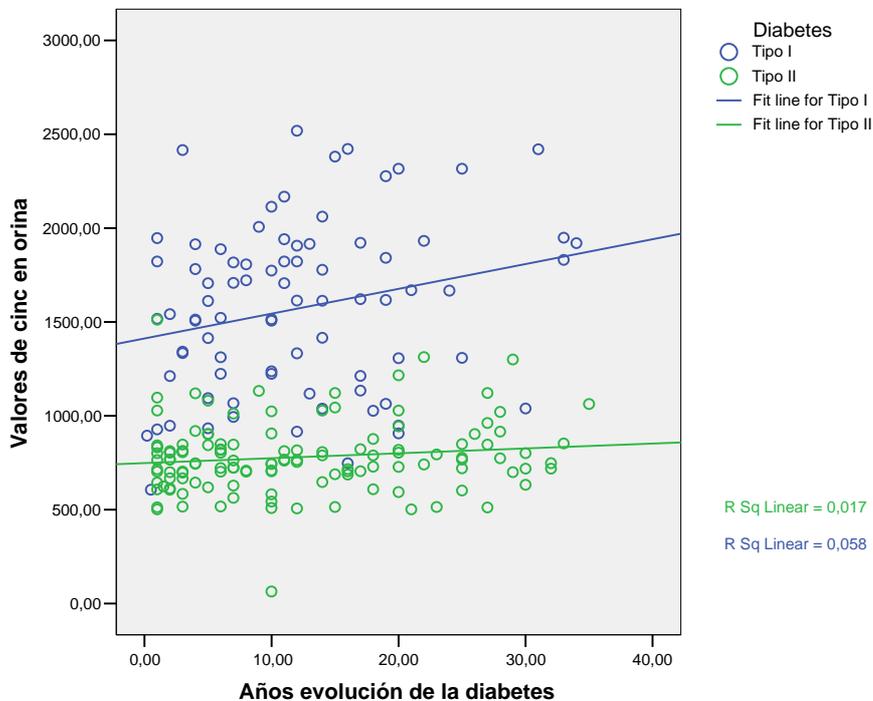
Se detecta cierta asociación entre los años de evolución de la diabetes y los valores de cinc aunque no es estadísticamente significativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.149). Los valores de cinc aumentan ligeramente en promedio aunque no es estadísticamente significativo, según aumentan los años de evolución de la diabetes.

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	32135497,9 ^a	3	10711833	107,831	,000
Intersección	80093362,4	1	80093362	806,262	,000
Añoevoluc	947643,797	1	947643,797	9,539	,002
diabetes	7553299,45	1	7553299,4	76,035	,000
diabetes * Añoevoluc	427782,598	1	427782,598	4,306	,039
Error	20364521,6	205	99339,130		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,612 (R cuadrado corregida = ,606)



En el análisis ajustado por el tipo de diabetes, se confirma la tendencia entre los años de evolución y los valores de cinc. Además, se detecta interacción entre los años de evolución y el tipo de diabetes (Prueba ANOVA: p-valor=0.039). En los pacientes con diabetes tipo I, los años de evolución influyen de forma clara en los valores de cinc. En los pacientes con diabetes de Tipo II, esta relación es ténue.

Años evolución de la hipertensión

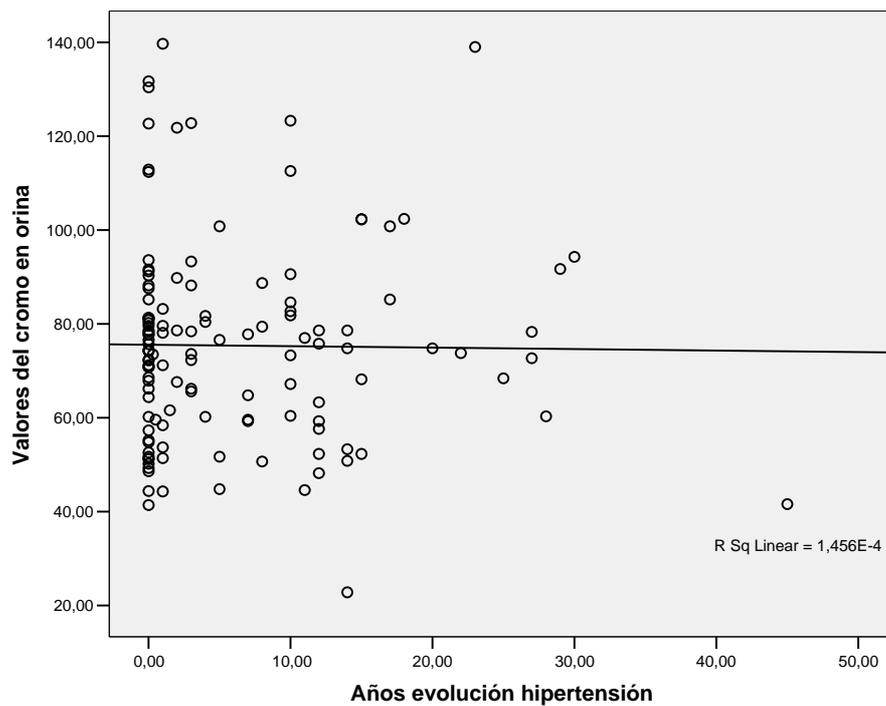
Años evolución de la hipertensión vs cromo

Este análisis únicamente se realiza para los pacientes del grupo Diabetes Tipo II

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		
		B	Error típ.	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	75,572	2,379		31,773	,000
	Años evolución hipertensión	-,031	,230	-,012	-,135	,893

a. Variable dependiente: Valores del cromo en orina



No se detecta asociación entre los años de evolución de la hipertensión y los valores de cromo (Prueba ANOVA: p-valor=0.893). No se puede concluir que los años de evolución de la hipertensión influyan en los valores de cromo.

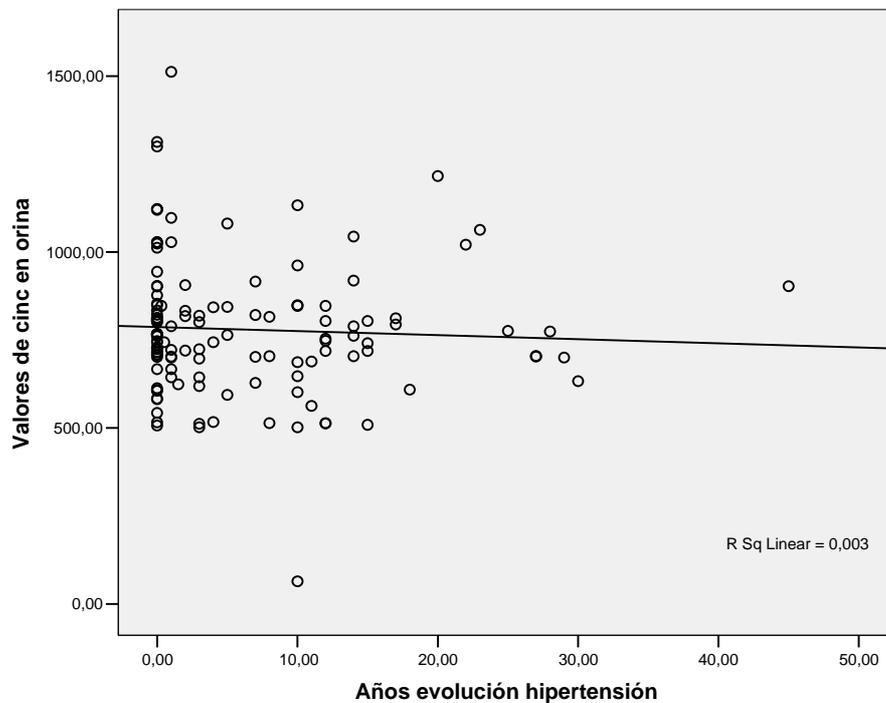
Años evolución de la hipertensión vs cinc

Este análisis únicamente se realiza para los pacientes del grupo Diabetes Tipo II

Coeficientes^a

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.
		B	Error típ.	Beta		
1	(Constante)	787,087	21,109		37,286	,000
	Años evolución hipertensión	-1,161	2,039	-,051	-,569	,570

a. Variable dependiente: Valores de cinc en orina



No se detecta asociación entre los años de evolución de la hipertensión y los valores de cinc (Prueba ANOVA: p-valor=0.570). No se puede concluir que los años de evolución de la hipertensión influyan en los valores de cinc.

Proteinuria

Proteinuria vs cromo

Descriptivos

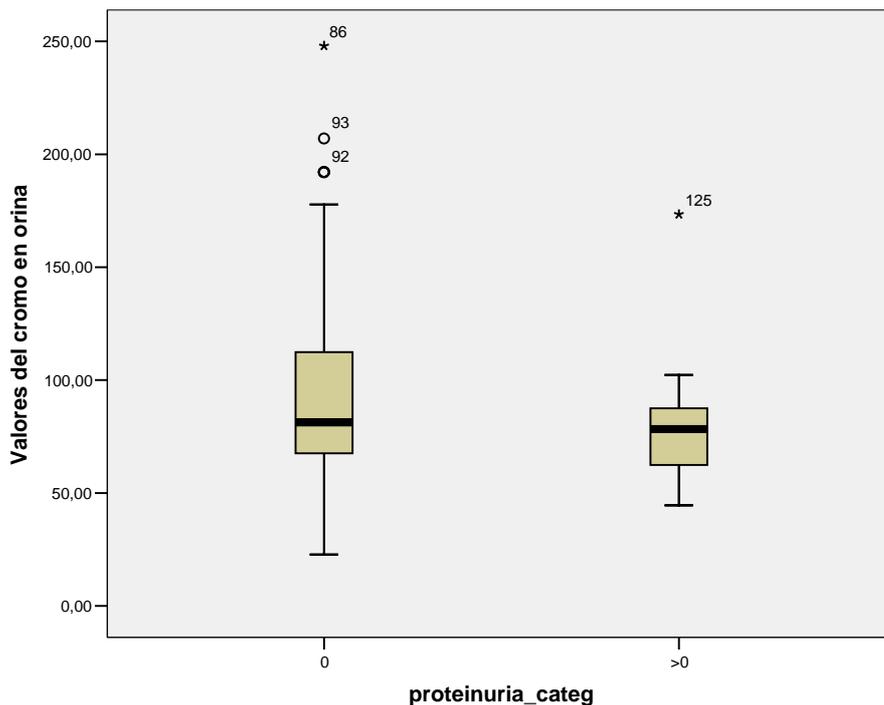
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
0	186	90,4022	35,59114	2,60967	85,2536	95,5507	22,80	248,00
>0	23	78,1652	26,58112	5,54255	66,6707	89,6598	44,60	173,40
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	3065,065	1	3065,065	2,539	,113
Intra-grupos	249889,191	207	1207,194		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de los niveles de cromo según la variable Proteinuria (categorizada) no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.113). No existen diferencias entre grupos. Se aprecia cierta tendencia, pero debe realizarse el análisis ajustado debido a que la presencia de proteinuria es mayor en el grupo de diabetes tipo II.

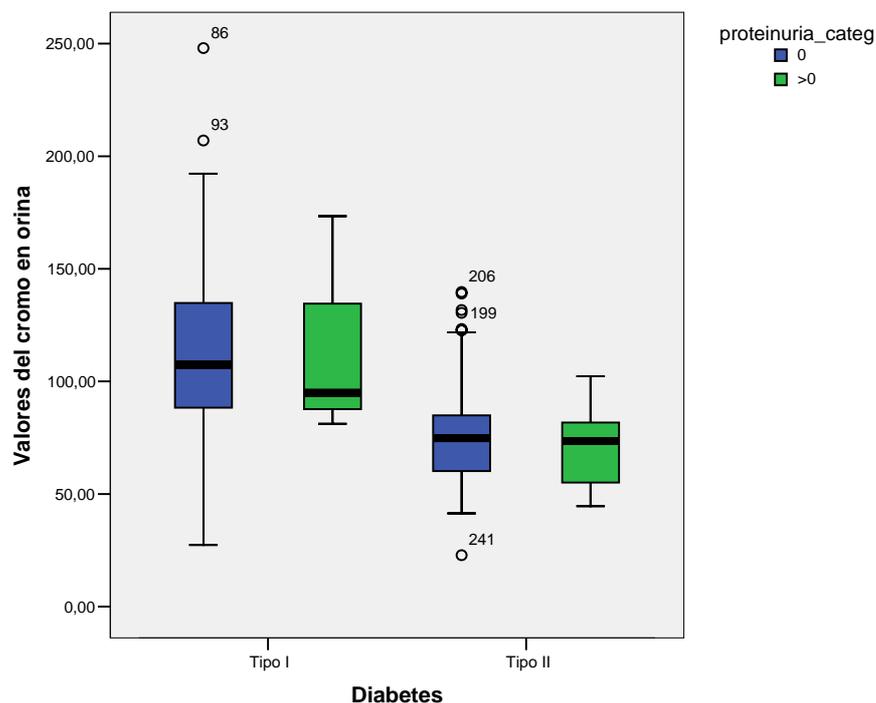
		Valores del cromo en orina						
		Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo	
Diabetes Tipo I	proteinuria_categ 0	78	110,19	107,40	40,93	248,00	27,40	
	>0	4	111,10	94,90	42,04	173,40	81,20	
Tipo II	proteinuria_categ 0	108	76,11	74,80	22,20	139,70	22,80	
	>0	19	71,23	73,50	16,65	102,30	44,60	

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	60812,12 ^a	2	30406,061	32,599	,000
Intersección	637948,896	1	637948,896	683,960	,000
proteinuria_categ	284,624	1	284,624	,305	,581
diabetes	57747,057	1	57747,057	61,912	,000
Error	192142,135	206	932,729		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,240 (R cuadrado corregida = ,233)



En el análisis ajustado, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cromo entre los grupos de la variable Proteinuria (Prueba ANOVA: p-valor=0.581).

Proteinuria vs cinc

Descriptivos

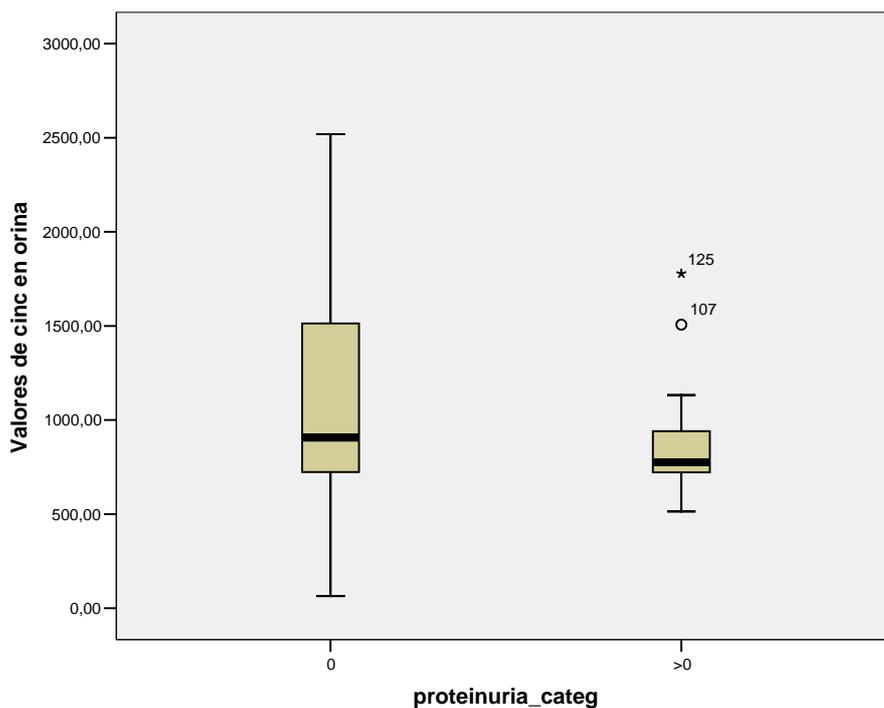
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
0	186	1116,8134	516,79571	37,89330	1042,0549	1191,5720	64,30	2519,00
>0	23	871,3913	290,59042	60,59229	745,7306	997,0520	514,00	1778,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1232883,3	1	1232883,3	4,978	,027
Intra-grupos	51267136	207	247667,325		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Proteinuria (categorizada) son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.027). Existen diferencias entre grupos, pero debe realizarse el análisis ajustado debido a que la presencia de proteinuria es mayor en el grupo de diabetes tipo II.

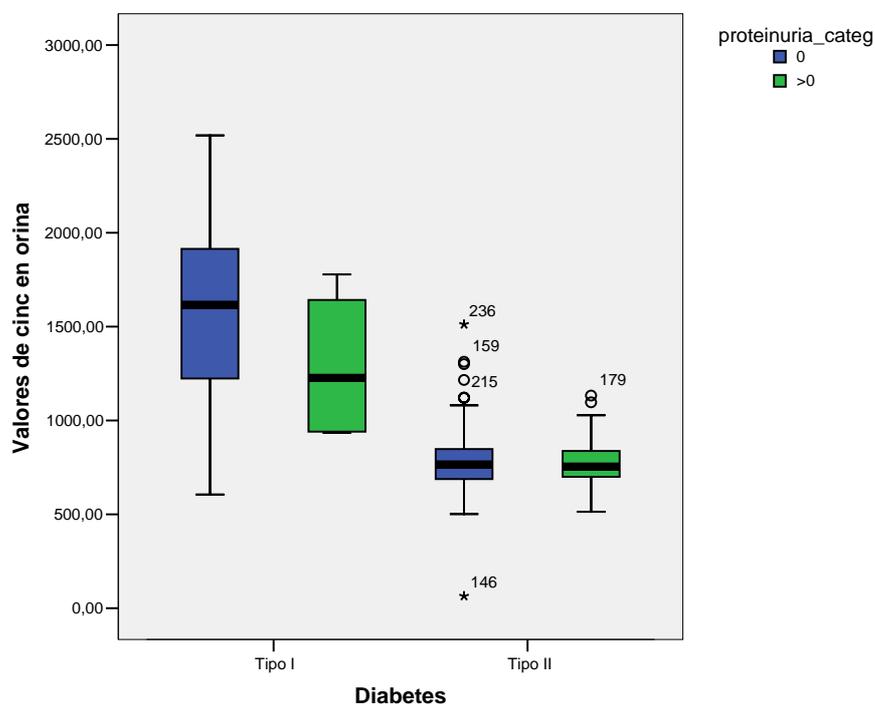
			Valores de cinc en orina					
			Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Diabetes Tipo I	proteinuria_categ	0	78	1583,97	1615,50	455,53	2519,00	606,00
		>0	4	1291,50	1227,00	420,16	1778,00	934,00
Tipo II	proteinuria_categ	0	108	779,42	765,50	196,09	1512,00	64,30
		>0	19	782,95	754,00	162,20	1133,00	514,00

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31404288,6 ^a	3	10468096	101,725	,000
Intersección	60652127,5	1	60652128	589,393	,000
proteinuria_categ	257120,800	1	257120,800	2,499	,115
diabetes	5310105,18	1	5310105,2	51,602	,000
diabetes * proteinuria_categ	269831,502	1	269831,502	2,622	,107
Error	21095731,0	205	102906,005		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,598 (R cuadrado corregida = ,592)



En el análisis ajustado, se detecta cierta presencia de interacción entre las variables Proteinuria y Diabetes aunque no es estadísticamente significativa (Prueba ANOVA: p-valor=0.107) En los pacientes con diabetes tipo I, la presencia de proteinuria estaría posiblemente vinculada con valores ligeramente menores de cinc. En los pacientes con diabetes tipo II, esta posible disminución no se aprecia.

Creatinina

Creatinina vs cromo

Descriptivos

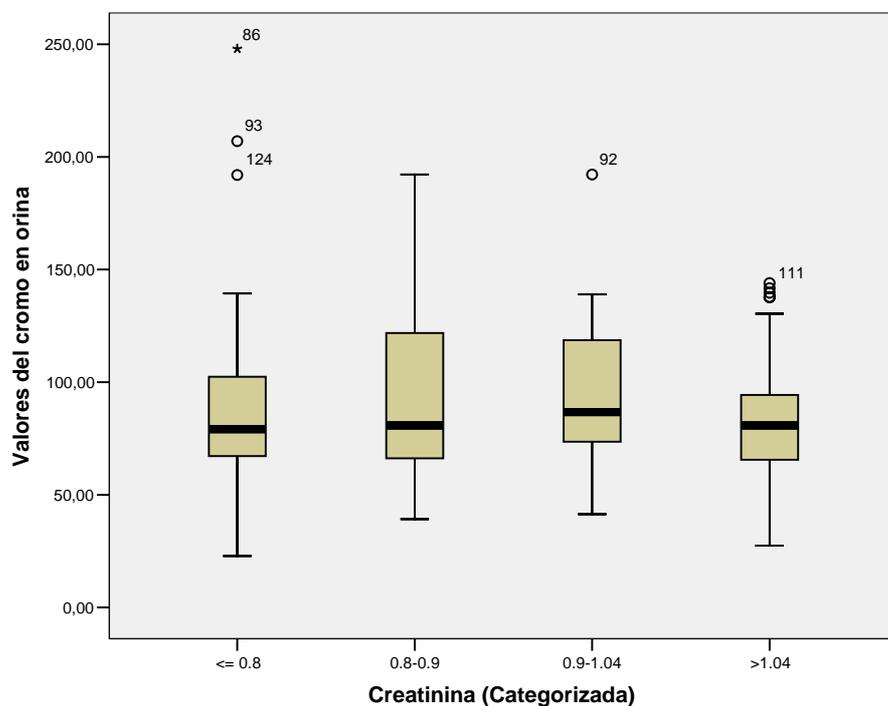
Valores del cromo en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Menor o igual a 0.8	74	88,2959	37,23101	4,32802	79,6702	96,9217	22,80	248,00
Entre 0.8 y 0.9	58	92,4638	36,58832	4,80428	82,8434	102,0842	39,20	192,20
Entre 0.9 y 1.04	24	93,0542	36,12956	7,37492	77,7980	108,3103	41,40	192,20
Mayor que 1.04	53	84,5755	28,84722	3,96247	76,6242	92,5267	27,40	144,00
Total	209	89,0555	34,87300	2,41222	84,3000	93,8110	22,80	248,00

ANOVA

Valores del cromo en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	2163,936	3	721,312	,590	,622
Intra-grupos	250790,320	205	1223,367		
Total	252954,256	208			



Los valores promedio de los niveles de cromo según la variable Creatinina (categorizada) no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.622). Debe realizarse igualmente el análisis ajustado debido a que en el grupo de diabetes tipo II se observan valores mayores de Creatinina.

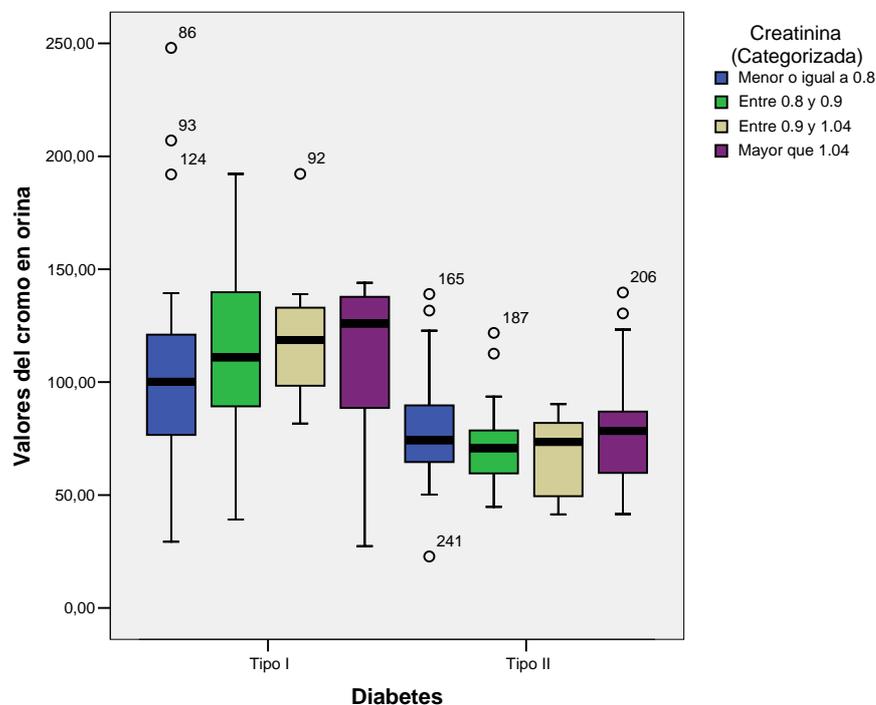
				Valores del cromo en orina					
				Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo
Diabetes	Tipo I	Creatinina (Categorizada)	<= 0.8	31	103,33	100,20	47,55	248,00	29,40
			0.8-0.9	29	113,98	111,00	38,15	192,20	39,20
			0.9-1.04	12	119,14	118,60	30,41	192,20	81,70
			>1.04	10	110,09	126,00	37,60	144,00	27,40
	Tipo II	Creatinina (Categorizada)	<= 0.8	43	77,46	74,30	22,52	139,00	22,80
			0.8-0.9	29	70,95	70,80	17,64	121,80	44,80
			0.9-1.04	12	66,97	73,55	17,88	90,30	41,40
			>1.04	43	78,64	78,40	23,16	139,70	41,60

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores del cromo en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	61132,932 ^a	4	15283,233	16,254	,000
Intersección	1465667,59	1	1465667,6	1558,722	,000
Creatinina_categ	605,435	3	201,812	,215	,886
diabetes	58968,996	1	58968,996	62,713	,000
Error	191821,324	204	940,301		
Total	1910508,70	209			
Total corregida	252954,256	208			

a. R cuadrado = ,242 (R cuadrado corregida = ,227)



En el análisis ajustado, no se aprecian diferencias en los niveles de cromo entre los grupos de Creatinina (Prueba ANOVA: p-valor=0.886). La creatinina no influye en los niveles de cromo.

Creatinina vs cinc

Descriptivos

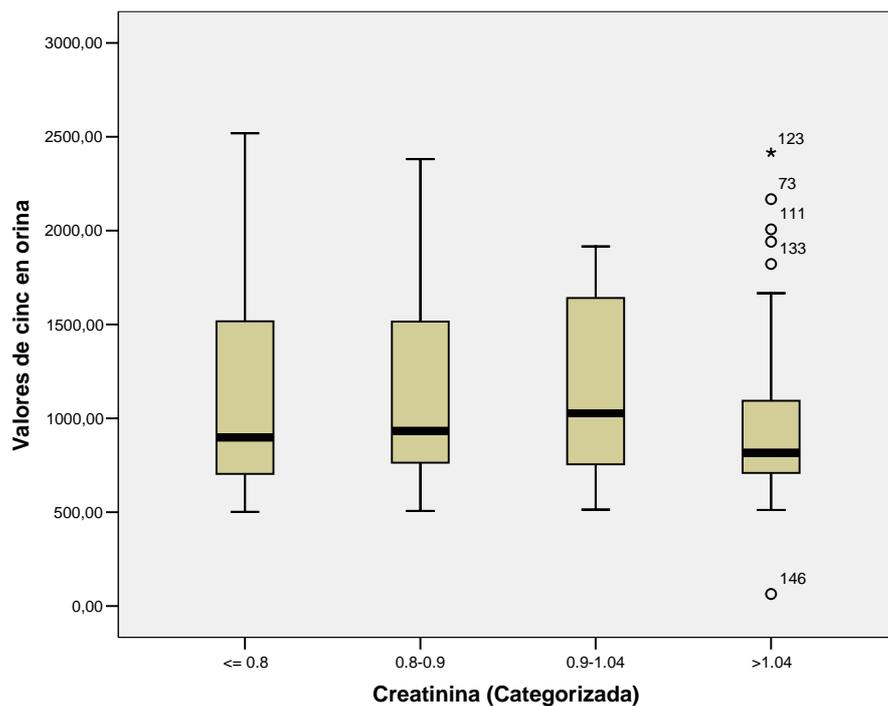
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Menor o igual a 0.8	74	1111,0405	550,53549	63,99845	983,4918	1238,5893	502,00	2519,00
Entre 0.8 y 0.9	58	1151,5862	489,53938	64,27967	1022,8684	1280,3040	507,00	2381,00
Entre 0.9 y 1.04	24	1149,6667	468,79231	95,69183	951,7130	1347,6203	514,00	1916,00
Mayor que 1.04	53	965,4396	449,34573	61,72238	841,5846	1089,2946	64,30	2416,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1160491,0	3	386830,346	1,545	,204
Intra-grupos	51339529	205	250436,725		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Creatinina (categorizada) no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.204). Debe realizarse igualmente el análisis ajustado debido a que en el grupo de diabetes tipo II se observan valores mayores de Creatinina.

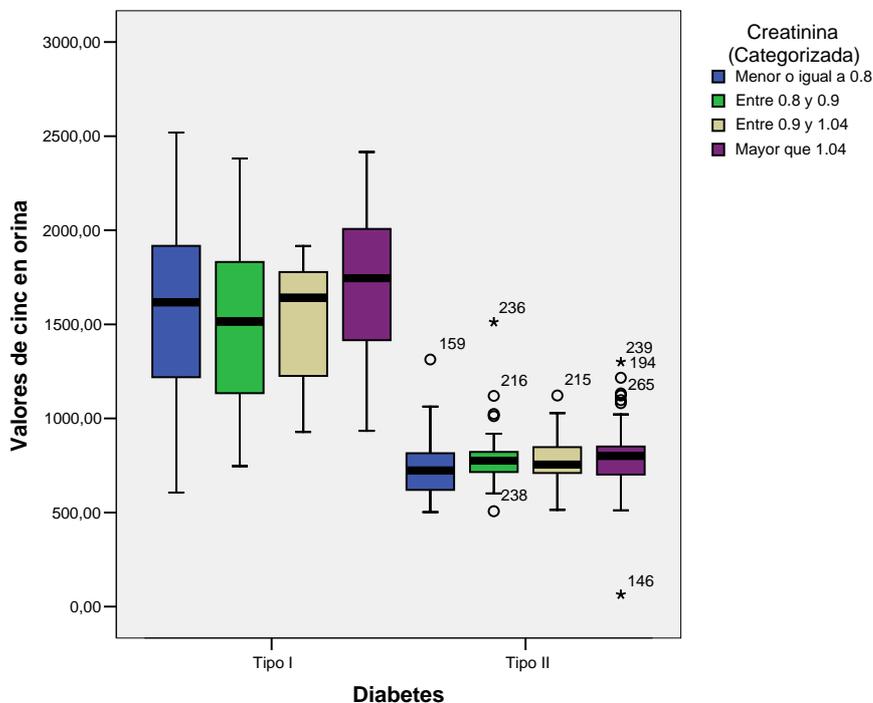
			Valores de cinc en orina						
			Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo	
Diabetes	Tipo I	Creatinina (Categorizada)	<= 0.8	31	1612,52	1617,00	498,09	2519,00	606,00
			0.8-0.9	29	1498,66	1515,00	450,42	2381,00	747,00
			0.9-1.04	12	1524,08	1641,00	350,07	1916,00	928,00
			>1.04	10	1697,80	1744,50	467,80	2416,00	934,00
	Tipo II	Creatinina (Categorizada)	<= 0.8	43	749,51	724,00	173,67	1313,00	502,00
			0.8-0.9	29	804,52	776,00	188,31	1512,00	507,00
			0.9-1.04	12	775,25	755,00	176,34	1122,00	514,00
			>1.04	43	795,12	801,00	213,75	1300,00	64,30

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31203485,8 ^a	4	7800871,3	74,725	,000
Intersección	232806180	1	232806180	2230,056	,000
Creatinina_categ	124871,663	3	41623,888	,399	,754
diabetes	30042994,1	1	30042994	287,783	,000
Error	21296534,4	204	104394,777		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,594 (R cuadrado corregida = ,586)



En el análisis ajustado, no se aprecian diferencias en los niveles de cinc entre los grupos de creatinina (Prueba ANOVA: p-valor=0.754). La creatinina no influye en los niveles de cromo.

Creatinina vs cinc

Descriptivos

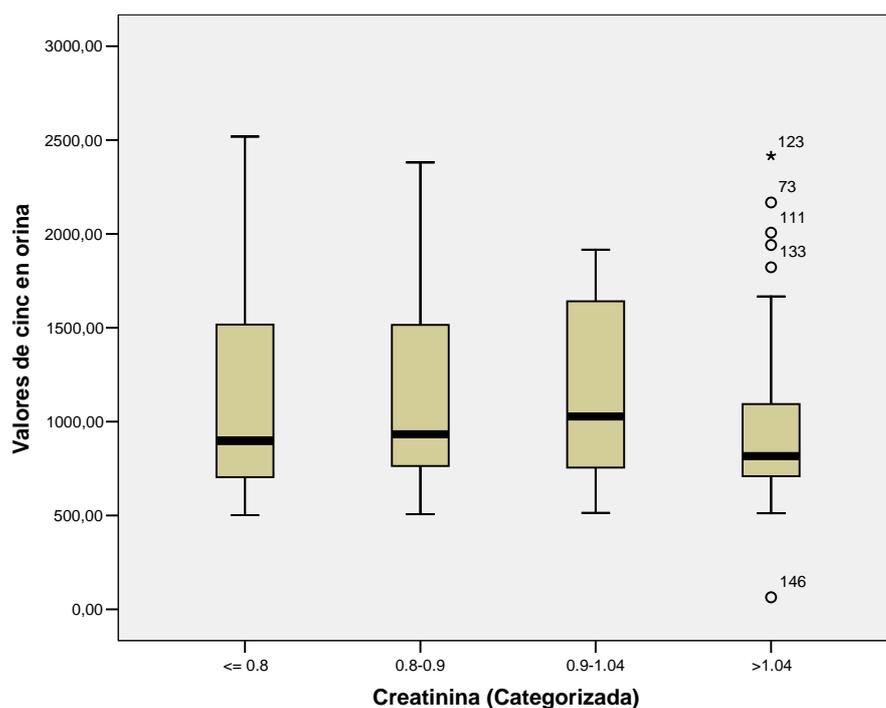
Valores de cinc en orina

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
Menor o igual a 0.8	74	1111,0405	550,53549	63,99845	983,4918	1238,5893	502,00	2519,00
Entre 0.8 y 0.9	58	1151,5862	489,53938	64,27967	1022,8684	1280,3040	507,00	2381,00
Entre 0.9 y 1.04	24	1149,6667	468,79231	95,69183	951,7130	1347,6203	514,00	1916,00
Mayor que 1.04	53	965,4396	449,34573	61,72238	841,5846	1089,2946	64,30	2416,00
Total	209	1089,8053	502,39819	34,75161	1021,2947	1158,3158	64,30	2519,00

ANOVA

Valores de cinc en orina

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	1160491,0	3	386830,346	1,545	,204
Intra-grupos	51339529	205	250436,725		
Total	52500020	208			



Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable Creatinina (categorizada) no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0.204). Debe realizarse igualmente el análisis ajustado debido a que en el grupo de diabetes tipo II se observan valores mayores de Creatinina.

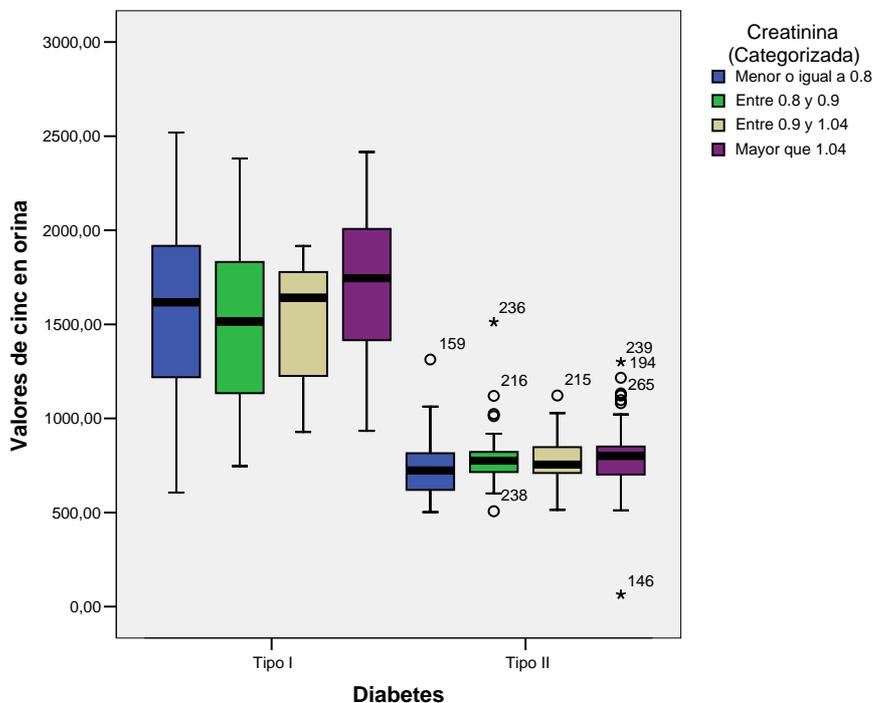
			Valores de cinc en orina						
			Recuento	Media	Mediana	Desviación típica	Máximo	Mínimo	
Diabetes	Tipo I	Creatinina (Categorizada)	<= 0.8	31	1612,52	1617,00	498,09	2519,00	606,00
			0.8-0.9	29	1498,66	1515,00	450,42	2381,00	747,00
			0.9-1.04	12	1524,08	1641,00	350,07	1916,00	928,00
			>1.04	10	1697,80	1744,50	467,80	2416,00	934,00
	Tipo II	Creatinina (Categorizada)	<= 0.8	43	749,51	724,00	173,67	1313,00	502,00
			0.8-0.9	29	804,52	776,00	188,31	1512,00	507,00
			0.9-1.04	12	775,25	755,00	176,34	1122,00	514,00
			>1.04	43	795,12	801,00	213,75	1300,00	64,30

Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable dependiente: Valores de cinc en orina

Fuente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Modelo corregido	31203485,7 ^a	4	7800871,3	74,725	,000
Intersección	232806180	1	232806180	2230,056	,000
Creatinina_categ	124871,663	3	41623,888	,399	,754
diabetes	30042994,1	1	30042994	287,783	,000
Error	21296534,4	204	104394,777		
Total	300724201	209			
Total corregida	52500019,6	208			

a. R cuadrado = ,594 (R cuadrado corregida = ,586)



En el análisis ajustado, no se aprecian diferencias en los niveles de cinc entre los grupos de creatinina (Prueba ANOVA: p-valor=0.754). La creatinina no influye en los niveles de cromo.

ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y GRÁFICOS

9. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS Y GRÁFICOS

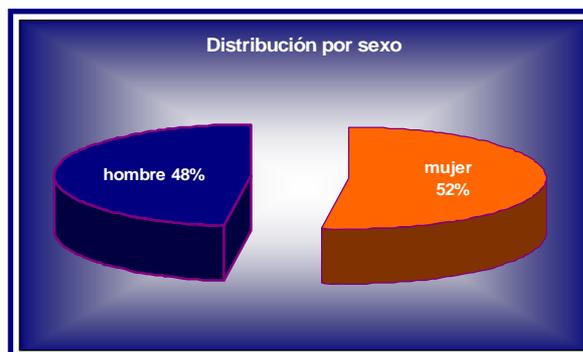
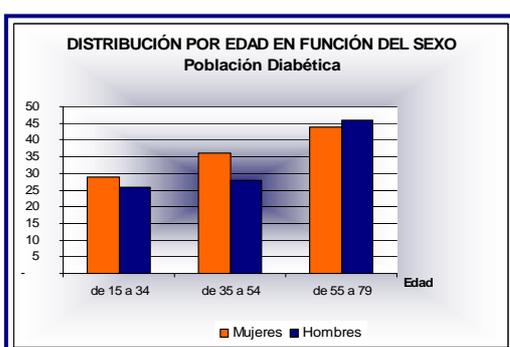
A continuación se muestran las tablas de estadísticos descriptivos y gráficos de los resultados más representativos de este trabajo.

1. EDAD versus SEXO PARA EL GRUPO DE DIABÉTICOS

En la siguiente tabla se presentan las frecuencias de pacientes para el grupo de diabéticos de los dos tipos: tipo I y tipo II, separando hombres y mujeres categorizados por rango de edad, en tres grupos. Concluyendo, podemos ver que hay una proporción similar de hombres y mujeres con diabetes en cada uno de los tres grupos. Siendo el porcentaje de mujeres diabéticas para el rango de edad (35-54), un 5% superior al de los hombres. Así mismo, el porcentaje total de diabéticos en cuanto a la variable sexo, obtiene valores equiparables.

Población Diabética T I + T II						
Edad	Mujeres	%	Hombres	%	Total	%
de 15 a 34	29	14%	26	12%	55	26%
de 35 a 54	36	17%	28	13%	64	31%
de 55 a 79	44	21%	46	22%	90	43%
Total	109	52%	100	48%	209	100%

Estos resultados están representados en los siguientes gráficos:



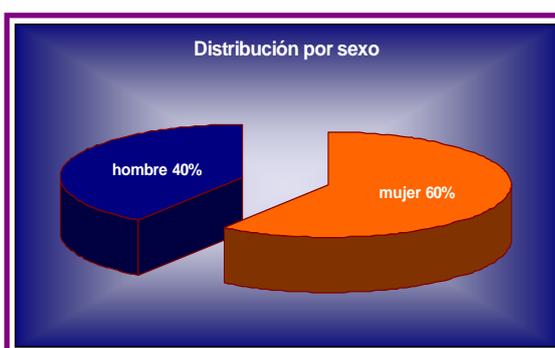
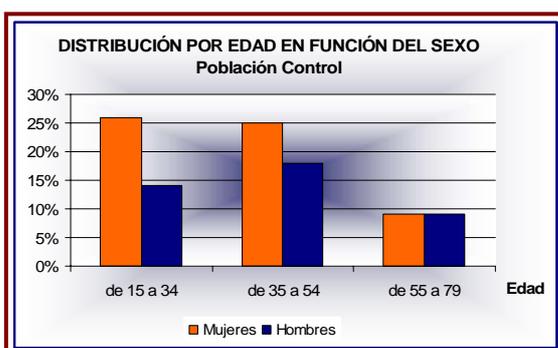
2. EDAD versus SEXO PARA EL GRUPO CONTROL

Para la población control, la tabla pone de manifiesto que se obtiene una mayor presencia de mujeres diabéticas en los grupos más jóvenes, mientras que en el grupo de más edad los resultados de hombres y mujeres se reparten por igual.

Población control						
Edad	Mujeres	%	Hombres	%	Total	%
de 15 a 34	15	26%	8	14%	23	40%
de 35 a 54	14	25%	10	18%	24	42%
de 55 a 79	5	9%	5	9%	10	18%
Total	34	60%	23	40%	57	100%

Gráficamente:

El diagrama de barras y por sectores representan los datos expresados en la tabla anterior.



3. TABLA RESUMEN DE INDICADORES para los tres grupos

Esta tabla incluye los promedios y las desviaciones estándar de algunos indicadores en función de dos variables, 3 grupos de edad y 2 tipos de diabetes: valores urinarios de cromo y cinc (estos parámetros son los únicos que tenemos del grupo control), edad, peso, talla, e I.M.C. para los tres grupos de la población, diabéticos tipo I, II y población control.

	D. TIPO I (82)		D. TIPO II (127)		P. CONTROL (57)	
	media	desv. típica	media	desv. típica	media	desv. típica
Edad	32,93	11,21	58,23	10,82	39,77	13,22
Cromo	110,23	40,72	75,38	21,48	62,44	10,83
Cinc	1569,71	455,87	779,95	190,83	701,03	128,77
Peso	67,93	11,51	77,38	13,87	70,79	15,95
Talla	1,66	0,09	1,60	0,09	1,68	0,09
I.M.C.	24,80	4,02	30,08	5,00	24,86	4,80

Los parámetros que nos permiten ver las diferencias que tratamos de estudiar en esta tesis son: la pérdida del cromo y cinc en orina, estos nos demuestran que la pérdida es mayor en diabéticos tipo I que en tipo II y a su vez estas son mayores respecto al grupo control.

4. TABLA RESUMEN DE INDICADORES para los grupos de diabéticos

Esta tabla incluye los promedios y las desviaciones estándar de algunos indicadores recogidos para los dos grupos de pacientes diabéticos: años de evolución, T. sistólica, T. diastólica, hemoglobina glucosilada, creatinina, años de evolución y dieta en quilo calorías. Aquí no se compara con la población control, porque no tenemos estos datos a disposición.

	D. TIPO I (82)		D. TIPO II (127)	
	media	desv. típica	media	desv. típica
Años evol. (DM)	11,94	8,30	12,16	9,64
T sistólica	118,16	13,48	138,58	16,75
T diastolica	66,17	9,27	74,46	9,78
HbA 1c %	7,19	1,35	7,34	1,61
Creatinina	0,87	0,17	1,03	0,41
Años evol. (H)	0,49	2,54	6,15	8,36
Dieta kcal	1808,54	384,00	1383,46	237,64

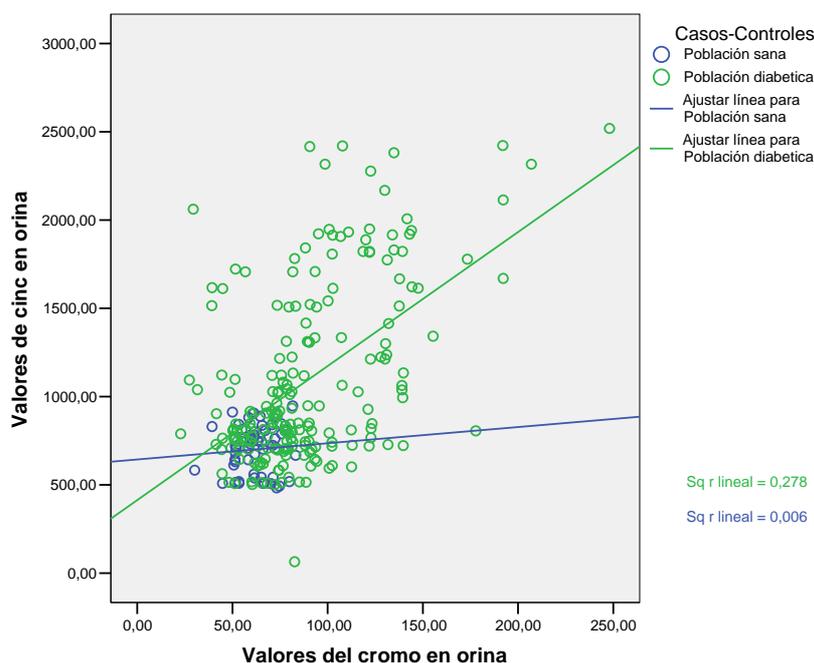
En cuanto al análisis de las variables dicotómicas, los porcentajes aportados corresponden a pacientes para cada uno de los de los tipos de diabetes.

		D. TIPO I (87)		D. TIPO II (127)	
		Nº	%	Nº	%
Retinopatía	No	70	85,40%	96	75,60%
	Si	12	14,60%	31	24,40%
Retinopatía diabética Proliferativa	No	76	92,70%	117	92,10%
	Si	6	7,30%	10	7,90%
Retinopatía diabética no proliferativa	No	76	92,70%	106	83,50%
	Si	6	7,30%	21	16,50%
Nefropatía diabética incipiente	No	81	98,80%	120	94,50%
	Si	1	1,20%	7	5,50%
Nefropatía diabética establecida	No	82	100,00%	118	92,90%
	Si	0	0,00%	9	7,10%
Insuficiencia renal	No	82	100,00%	120	94,50%
	Si	0	0,00%	7	5,50%
Hipertensión arterial	No	77	93,90%	49	38,60%
	Si	5	6,10%	78	61,40%
Dislipemia	No	66	80,50%	57	44,90%
	Si	16	19,50%	70	55,10%
Neuropatía	No	77	93,90%	99	78,00%
	Si	5	6,10%	28	22,00%
MET antidiabético oral	No	81	98,80%	82	64,60%
	Si	1	1,20%	45	35,40%
SU antidiabético oral	No	81	98,80%	108	85,00%
	Si	1	1,20%	19	15,00%
Insulina	No	0	0,00%	43	33,90%
	Si	82	100,00%	84	66,10%

RESUMEN DE TABLAS Y GRÁFICOS

5. NIVEL DE CROMO para los tres grupos

En este gráfico de dispersión se observa que los valores de cinc y de cromo en orina para la población diabética tienen una relación con tendencia creciente. Para los valores altos de cromo obtenemos valores altos de cinc y viceversa, es decir, correlacionan positivamente. En la población diabética, tanto de tipo I como la de tipo II, tiene unos valores de eliminación de cinc y cromo superiores a la población control.



En la siguiente tabla para la variable de cromuria, se presentan los resultados de las comparaciones múltiples (corrección usando Bonferroni) entre los tres grupos de pacientes. Observamos que los p-valores son menores a 0,05, por lo que podemos considerar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de cromo en orina en los tres grupos.

En términos medios, comparando los valores del grupo control con los del grupo de diabetes tipo I, se valora claramente que el grupo diabetes tipo I tiene 47,79204 ppb más que el grupo control. Respecto a la comparación de valores medios entre la diabetes mellitus tipo I y la II es de 34,85304 ppb, superior para los pacientes diabéticos tipo I.

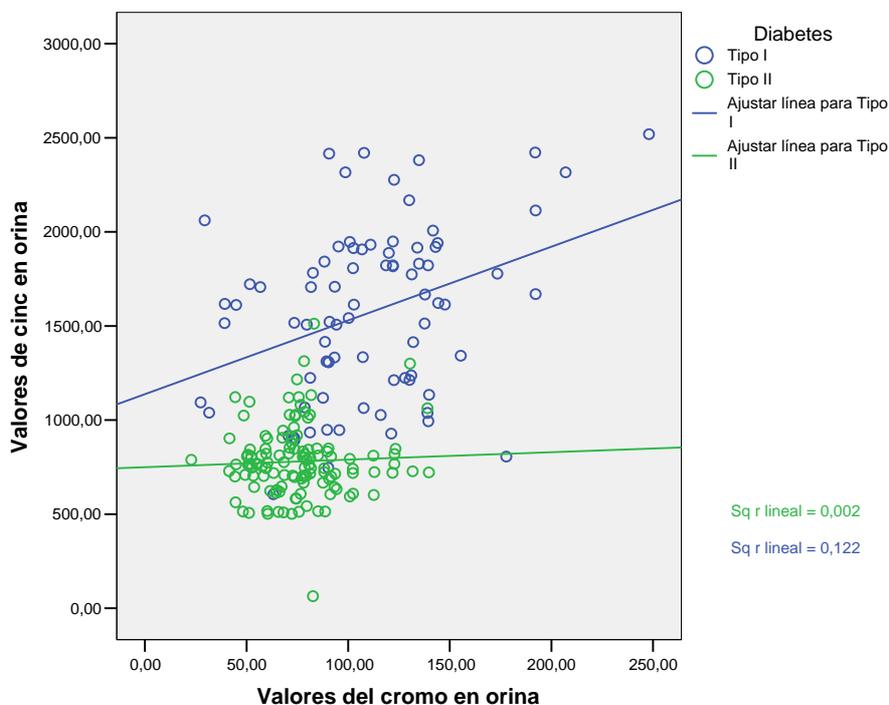
(I) diabetes	(J) diabetes	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%
--------------	--------------	----------------------------	--------------	------	-------------------------------

					Límite inferior	Límite superior
No tiene diabetes	No tiene diabetes					
	Diabetes tipo I	-47,79204(*)	4,74354	,000	-59,2211	-36,3630
	Diabetes tipo II	-12,93900(*)	4,38540	,010	-23,5051	-2,3728
Diabetes tipo I	No tiene diabetes	47,79204(*)	4,74354	,000	36,3630	59,2211
	Diabetes tipo I					
	Diabetes tipo II	34,85304(*)	3,89676	,000	25,4642	44,2419
Diabetes tipo II	No tiene diabetes	12,93900(*)	4,38540	,010	2,3728	23,5051
	Diabetes tipo I	-34,85304(*)	3,89676	,000	-44,2419	-25,4642
	Diabetes tipo II					

* La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

6. NIVEL DE CINCO para los tres grupos

En este gráfico de dispersión se observa que los valores de cinc y de cromo en orina para la población diabética tienen una relación con tendencia creciente. Para los valores altos de cromo obtenemos valores altos de cinc y viceversa. En la población diabética, tanto de tipo I como la de tipo II, vemos que tienen unos valores de eliminación de cinc y cromo superiores a la población control.



En la siguiente tabla de comparaciones múltiples (corrección usando Bonferroni) observamos que existen diferencias entre las medias para los individuos sanos y los pacientes diabéticos mellitus I; también existen diferencias significativas entre las medias obtenidas para los diabéticos tipo I y II.

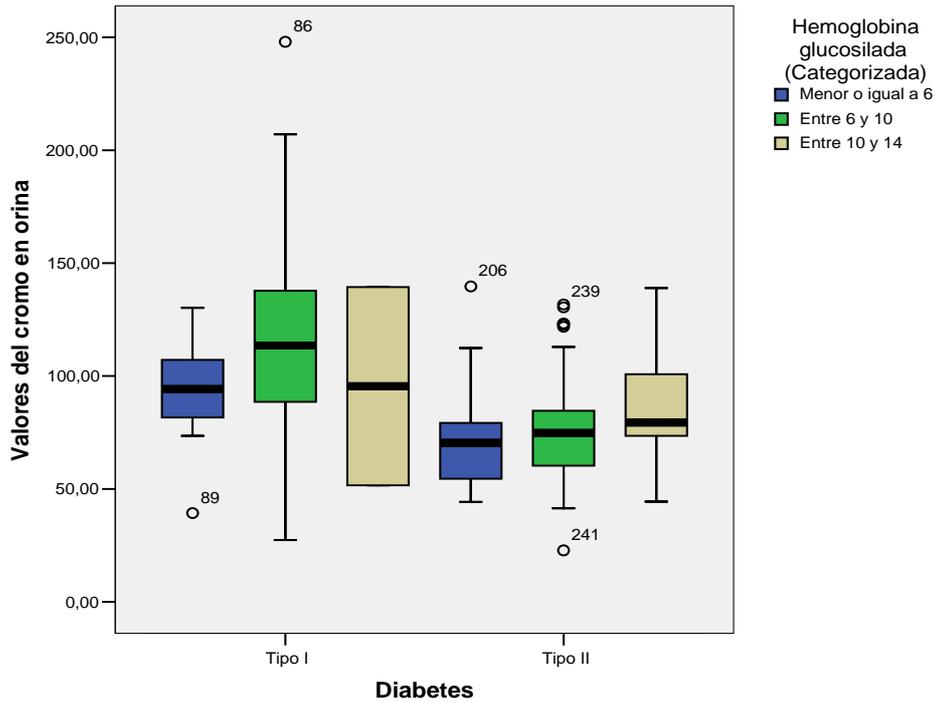
Entonces los valores medios de cinc en orina son distintos para el grupo de pacientes afectados de diabetes mellitus tipo I comparados con el grupo de pacientes afectados de diabetes tipo II y los pacientes sanos. Pero entre los pacientes afectados de diabetes tipo II y los individuos sanos no existen diferencias significativas entre los valores medios de cinc en orina.

(I) diabetes	(J) diabetes	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
No tiene diabetes	No tiene diabetes					
	Diabetes tipo I	-868,6774(*)	50,27179	,000	-989,8019	-747,5531
	Diabetes tipo II	-78,91742	46,47623	,272	-190,8968	33,0620
Diabetes tipo I	No tiene diabetes	868,67749(*)	50,27179	,000	747,5531	989,8019
	Diabetes tipo I					
	Diabetes tipo II	789,76007(*)	41,29768	,000	690,2578	889,2623
Diabetes tipo II	No tiene diabetes	78,91742	46,47623	,272	-33,0620	190,8968
	Diabetes tipo I	-789,7600(*)	41,29768	,000	-889,2623	-690,2578
	Diabetes tipo II					

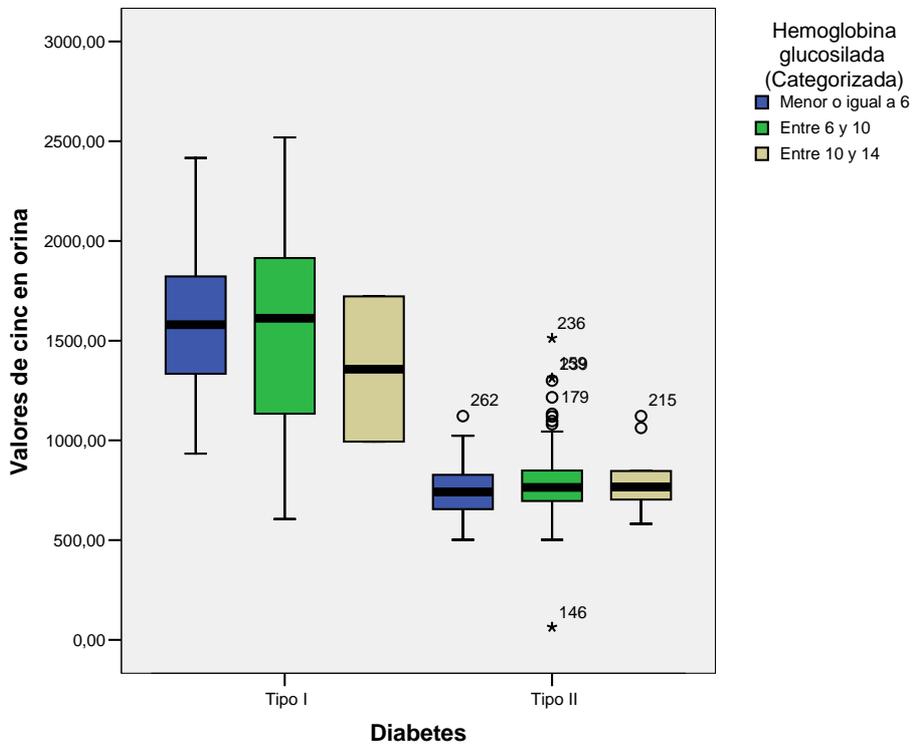
* La diferencia entre las medias es significativa al nivel .05.

7. HEMOGLOBINA GLUCOSILADA con respecto al cinc y al cromo

En este gráfico se comparan los valores de cromo entre los dos grupos de pacientes diabéticos. La Hemoglobina glucosilada se ha categorizado en tres niveles. A pesar de no detectarse diferencias estadísticamente significativas entre los valores de cromo para las tres categorías de Hemoglobina glucosilada, en el gráfico se observa que para los pacientes con diabetes mellitus tipo I la categoría media de Hemoglobina glucosilada presentan valores más altos de cromo y con mayor dispersión.



En la comparativa de los valores de cinc, igualmente categorizados en tres niveles de Hemoglobina glucosilada, no se detectan diferencias estadísticamente significativas. En el gráfico se destaca la presencia de valores extremos en todas las categorías de la Hemoglobina glucosilada para el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo II.



DISCUSIÓN

10. DISCUSIÓN

CINC:

El cinc es un elemento traza y un nutriente esencial que tiene una interrelación con el sistema endocrino y con la patología de la que hablamos en esta tesis. Es a partir de 1980 que encontramos trabajos de investigación de este oligoelemento. Uno de los más importantes de esta época fue de Nobels, F and col. (1986), "Plasma zinc levels in diabetes mellitus relation to plasma albumin and aminoacids" publicado en *Biomed Pharmacoter*; 40:57-60; y otro de Niewoenher, CB. et col (1986), "Role of zinc supplementation in type II diabetes mellitus" publicado en *Am J Med*; 81:63-68. Estos trabajos no encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en suero, nosotros coincidimos con ellos, pues aunque ellos valoraron la cincemia y nosotros la cincuria hemos llegado a la misma conclusión estadística.

Aunque la mayoría de estudios referentes al status del Zn y Cr en la DM hacen referencia a los valores séricos y urinarios y su relación con esta patología, existe una relación inversa entre el status sanguíneo y el urinario (Zargar et al., 1998, Schlienger et al 1998, Rauscher et al. 1997, Chausmer 1998). En estos estudios se hallan unas diferencias que pueden estar causadas por factores como la raza, la edad, control de la glucemia o complicaciones clínicas de la DM.^{30,184,168,55}

En los resultados de nuestro trabajo, en la cincuria obtenemos diferentes valores entre en el grupo control y el grupo de diabéticos tipo I. Y a su vez este grupo da variaciones significativas comparado con el grupo diabetes II. Los pacientes con diabetes presentan hipercincuria respecto a la población control.

Otros estudios (El Yagizi y Williams) nos demuestran que la hipocincemia observada por algunos autores en la DM tipo 2 es atribuida a la pérdida de Zn en orina o hipocincuria. Tal como vemos en nuestra estadística, podemos considerar que coincidimos en este punto.^{74,225}

En las ratas con DM inducidas químicamente con estreptomycin, se produce un incremento de la absorción intestinal de Zn y Cu. Este aumento se relacionó con una polifagia que presentan estos animales con incremento de masa en la mucosa intestinal. (Failla 1983).

En nuestro trabajo no se observa una correlación entre la proteinuria y las pérdidas urinarias de Zn, por lo que puede existir otro mecanismo adicional que favorecería las pérdidas urinarias de este elemento valoradas en este trabajo.

La carencia de cinc y cromo tiene consecuencias biológicas y clínicas importantes en el campo fisiológico, produciéndose problemas que se pueden subsanar con el aporte de este elemento, ya que incide en el crecimiento celular, en el funcionamiento de la tiroides, en mucosas, en piel y como biomarcador cuando se encuentra a bajos niveles en problemas víricos hepáticos o degenerativos.

Por otro lado, los estudios clínicos con aporte de Cr y Zn en forma de suplementación a los diabéticos permiten ver las mejoras del funcionamiento de las células pancreáticas.^{23,88,138}

Otra explicación posible de las grandes pérdidas de Zn y Cr se produciría en el principio o debut de la DM. Podría deberse al exceso de insulina que se segrega por el páncreas en su fase inicial, entonces las células se verían obligadas a fabricar más insulina y con este exceso de actividad disminuiría la cantidad de cinc.^{150,202}

Se observa en otro trabajo de Schlienger et al. en 1988, que el uso terapéutico de la insulina en la patología de la diabetes mellitus incrementa la cinquemia. Pues el cinc que se encuentra en las preparaciones insulínicas de los laboratorios y que es absorbido por el organismo es inapreciable, por tanto no se se puede considerar el responsable del aumento de la cincuria. Ya que 20 microgramos/día es una concentración irrelevante con relación al aporte alimentario de 2 mg o más diarios.¹⁴⁶

Hay estudios que nos informan que la DM afecta a la homeostasis del Zn. Los valores de cinquemia en suero son mayores en los hombres que en las mujeres que presentan la DM tipo II. Posiblemente esto viene explicado a través de unos trabajos que

hace hincapié en que el grado de concentración de albúmina en los hombres es mayor.
36,44,232

Pero a su vez se desvela que la gran excreción de cincuria en esta patología, tanto en tipo I como en tipo II en relación a los sujetos control, sugiere que puede ser debida más a una hiperglucemia que a la acción de la insulina sobre los túbulos renales.

El Yazigi et al., encontraron una correlación positiva entre la excreción urinaria de cinc y los niveles de hemoglobina glucosilada. El mecanismo de hipercincuria en los pacientes diabéticos a veces no queda muy claro a nivel estadístico. Viéndose en nuestro trabajo una hipercincuria cuanto mayor es el valor de hemoglobina glucosilada (Masayuki Kaji Md).^{74,138}

Observamos otros trabajos con la diabetes mellitus tipo 2, que en 1994 (Olev V. y col.), vieron que el Zn tenía una repercusión de mejora sobre los problemas metabólicos, variaciones de peso y parámetros analíticos. Nosotros, en la cincuria, no podemos decir que esté relacionada con los valores del peso, pero sí se observa una relación o diferencia significativa entre grupos de diabetes y la población control. En nuestras muestras se ven grandes diferencias entre diabéticos tipo I y II respecto a la población control.⁶¹

En unos trabajos realizados por Chen and col., en 1996 comprobaron que prescribiendo cinc en suplementación agravaba el problema de grasa en obesos.^{16,61} Nosotros en nuestra tesis no hemos encontrado una relación entre el peso de la población diabética y la cincuria y cromuria.^{56,57}

Algunos autores definen esta cinquemia en diabetes tipo 2 como un déficit moderado de cinc (Blostein-Fujii et al., 1997); por lo que no queda bien definido el status sérico como valor de referencia tisular, en relación con los valores enzimáticos. Por el contrario el valor urinario es más sensible a la relación de los valores de la glucosa periférica.³¹

Una explicación que encuentra Kennedy, en 1998, en su trabajo sobre la influencia del Zn en la piruvato kinasa hepática en ratas, es que la insulina se reducía con la deficiencia de Zn y la PK (piruvato-kinasa) también reducía su actividad.

Nuestra valoración urinaria de la pérdida de Zn es más alta en la población diabética tipo 1 que en la diabética tipo 2, esto podría ser debido a que en los diabéticos tipo 1 hay poliuria (más pérdida de zinc a través de la orina) en comparación a la población diabética tipo 2 y la población control. La aportación suplementaria de zinc podría suponer una mejora en el metabolismo de estos pacientes.¹¹⁷

Otra relación encontrada sobre descenso de Zn/Cu en tejidos estaría relacionada con la diabetes y su duración; según Aguilar en 1998. Sin embargo nosotros no hemos podido encontrar una relación estadísticamente significativa entre la circunferencia y cromuria y los años de evolución de la diabetes.¹

Isbir T. Tamer y col., en 1994 hicieron un trabajo con diabéticos tipo 1 y valoraron la tasa de Zn. Viendo que ésta era baja lo relacionaron con el desarrollo de insulinoresistencia en el individuo. En nuestro trabajo vemos que la circunferencia y cromuria es mayor en los diabéticos tipo 1 que en los diabéticos tipo 2, sin embargo nuestros resultados no se contradicen con el trabajo de estos autores.¹¹⁰

En el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina en Pamukkale University, Denizli (Turquía), en invierno del 2005 en la revista Biol Trace Elem Res, Turgut S., Kaptanoglu B., Turgut G., Emmungil G., Gene O., estudiaron la influencia de los niveles de Zn en plasma en la hormona de crecimiento (GH) y los factores de la insulina I y el de la proteína 3. Los valores de las diferencias no fueron estadísticamente significativos entre los valores de Zn del control y los parámetros observados. Su conclusión fue: si las ratas están sanas los valores no son significativos.^{255-A}

Farwid MS. y col. hicieron, en Octubre de 2005, la publicación de un estudio en el que se planteó el funcionamiento de Zn-magnesio y el de la vit C y Vit E en combinación, y las variaciones de los índices de nefropatía, en pacientes con diabetes tipo 2. Se estudiaron 69 diabéticos tipo 2 y se dividieron en 4 grupos. Cada grupo recibió un suplemento durante 3 meses. De estos hubo un grupo placebo, otro que recibió todas las vitaminas y minerales y un tercero que recibió Mg+Zn; el último sólo recibió vit C+vit E. Se determinaron los valores por la excreción urinaria de albúmina y la actividad de N-acetil beta-d-glucosaminidasa. Estos dos valores se determinaron al principio y final del trabajo. Los resultados demostraron que los niveles de excreción

urinaria descendieron en los grupos que recibieron Mg+Zn y vitaminas y minerales. Se vio que tenían efectos sobre la tensión y el descenso de los niveles de glucosa en suero. Concluyendo, se puso en evidencia que mejoraban sus funciones renales a nivel glomerular pero no tubular.^{238-A}

En enero del año 2006 , se realizan las analíticas de varios metales entre los que se encuentra el cinc en el suero, de pacientes que padecen una enfermedad hepática en diferentes estadios. Liu CC., Huang JF., Tsai LY., Huang YL., en el departamento del laboratorio de Medicina del Hospital Universitario de Pingtong (Taiwán) observaron cambios significativos en el cinc junto a otros metales (Se, Fe, Cu) en el suero de pacientes que padecían carcinoma hepatocelular en comparación a la población control. (P<0.05) en el caso del cinc los niveles en suero eran más bajos de lo normal, pero aún era más bajos en los que padecían cirrosis hepática. Por lo que se pueden considerar que estos metales sirven como biomarcadores del aumento de la infección vírica hepática severa.^{243-A}

Comparándolo con nuestro trabajo podríamos decir que posiblemente disminuye el cinc en suero en esta patología porque el cuerpo lo utiliza para aumentar defensas o puede que quizás se pierda más cantidad por orina.

Aydin E. y col., a finales del 2005, estudiaron los niveles de Fe, Zn, Cu en humor acuoso y suero de pacientes diabéticos y no diabéticos. El total del estudio fueron 19 pacientes de los cuales 10 eran no diabéticos y de aprox. 65 años y 9 eran diabéticos de 59,5 años. Se hizo el análisis por espectrometría de absorción atómica para explicar la opacidad encontrada en el cristalino de muchos pacientes diabéticos, pero no se encontraron datos estadísticamente significativos.^{235-A}

CROMO:

Los estudios realizados sobre el cromo, demuestran su efectividad ante los problemas del perfil lipídico del paciente. Se ha visto que el perfil lipídico se modificaba con la ingesta de este elemento. Esto se ha estudiado en el trabajo de Lee NA y col. en 1994. Estos muestran como la suplementación con cromo producía unos

descensos significativos de las tasas de triglicéridos, en pacientes no insulino dependientes. En nuestro trabajo se ve una diferencia entre grupos de dislipemia en general, pero cuando se ajustaba estadísticamente no se vieron diferencias significativas.¹²⁴

En el centro celular de la Escuela de Medicina de la Universidad de Virginia, U.S.A., Wang H., Kruzzzewski A., Brautigam D.I. (en la revista *Biochemistry*, en Jun 2005) publicaron "Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase". Estos autores concluyeron que el cromo aumentaba la acción del receptor insulínico y la actividad de la kinasa a nivel celular; combatiendo la insulino resistencia en la diabetes tipo 2.^{257-A}

En el departamento de investigación médica, clínica y biológica, en el Instituto de Durango (Méjico), Guerrero Romero F., Rodriguez Morán M. (en la revista *Arch Med Res* 2005 May-Jun,36(3): 250-7) publican "Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium and antioxidants". En este trabajo se observó que el cromo y estos elementos tenían una influencia beneficiosa sobre la insulina y en el metabolismo energético sin efectos adversos. Pero su utilización frecuente en la diabetes 2 tiene muchas controversias y habría que revisar más trabajos para hacer una valoración.^{240-A}

En el departamento de la Universidad de Nagaya en Japón en el verano del 2005, Mita Y., Ishihara K., Fukuchi Y., Fukuya Y., Yasumoto K., estudiaron el efecto preventivo de la suplementación con Cr y sus efectos: reequilibran el cromo renal y aumentan el metabolismo de los carbohidratos en la diabetes 2. La publicación se tituló: "Supplementation with chromium picolinate recovers renal Cr concentration and improves carbohydrate metabolism and renal function in type 2 diabetic mice"(Revista *Biol Trace Elem.* 105(1-3):229-48).²⁴⁷

Los últimos estudios fueron publicados en diciembre del 2005 publicados en la revista "*Molecular Endocrinology*". Por el Departamento de Fisiología Celular, Bioquímica Molecular y Biología, en la Universidad de Indiana en la escuela de Medicina, en el centro de investigación de diabetes. En este trabajo se verifica que la suplementación de cromo puede aliviar algunas alteraciones relacionados con la

diabetes y podría ayudar a regular los niveles de glucosa y lípidos muy elevados; sin embargo el mecanismo molecular no queda muy claro. El cromo moviliza el transportador de la glucosa GLUT 4 a la membrana plasmática de los adipositos y se observó como el cromo disminuía el colesterol de ésta.

Se puede decir que una hipótesis innovadora para plantearse sería: ¿Es el aporte de los alimentos suficiente para asegurar una protección óptima en el individuo?

Se han estudiado los efectos beneficiosos del aporte de Zn y Cr en la diabetes, al utilizar esta suplementación y se ha observado que carecen de efectos secundarios.

Se observó que las sales de picolinato movilizaban el transportador de glucosa GLUT 4 a la membrana plasmática de los adipocitos. Se observó que el cromo producía una acumulación de GLUT 4 que se guardo en las vesículas de la membrana celular. Con insulina estos transportadores físicos se incorporaron a la membrana plasmática, así mismo se verificó que el tratamiento con cromo disminuía los niveles de colesterol.^{241-A}

Otros autores como Bremmer y Morrison en 1986, estudiaron la valoración de las MT en orina, estas pueden utilizarse como un buen índice para la valoración del estatus de Zn en el organismo. Nosotros realizamos en este trabajo la valoración urinaria pero por espectrometría atómica.³⁷

Se realizó un trabajo observando la excreción de MT y la de Zn en orina. Se comprobó que esta excreción aumentaba en el grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Y se halló una correlación positiva en la excreción urinaria en referencia a estos dos parámetros. En la literatura científica hay varios trabajos presentados sobre este tema.^{63,65,78,82, 144, 193}

En el 2005 se efectúan muchos estudios sobre el cinc y el cromo, en los que se ve claramente su rol en el metabolismo. Siempre se considerará que lo ideal para aportar una protección adecuada son los alimentos ya que estos contienen numerosos protectores y sustancias que aún no han sido aislados. Lo correcto sería una alimentación variada y equilibrada, pero esta tiene sus límites en la prevención y tratamiento de patologías degenerativas y cronificadas.

Esta teoría es la seguida por la mayoría de científicos. Pero desde hace 5.000 años los suelos de la Tierra tienen una producción continua sin ningún descanso. Los agricultores aún no están suficientemente asesorados por profesionales químicos y biólogos para poder decidir como abonar sus terrenos y así mejorar no sólo la cantidad de sus productos sino también la calidad; cuando se trabaja correctamente la tierra puede realizar una recuperación adecuada de sus elementos. Entonces, es posible proseguir los cultivos sin disminuir la calidad de los alimentos que se obtienen.

Este proceso continuo de desgaste hace que los suelos tengan una composición mineral muy empobrecida, y ello repercute en los cultivos de frutas y verduras. Estos alimentos una vez recolectados, almacenados y vendidos, son los que llegan a nuestra mesa. Seguidamente se preparan y se ingieren con unos contenidos muy empobrecidos en vitaminas y minerales. Este problema permite que con el tiempo vayamos acumulando algunas deficiencias. Sin tener en cuenta otros factores que también son determinantes como nuestro modo de vida, nuestro comportamiento alimentario que practicamos y el estrés. Todo ello y según el terreno genético que tenga cada organismo, se puede desencadenar una patología u otra. Éstas podrían haberse prevenido o aplazado, si se hubieran tenido en cuenta los parámetros citados anteriormente. O por lo menos atrasar la aparición de éstas.

Si se tienen en cuenta todos los trabajos publicados, sería interesante seguir haciendo estudios para llegar a conclusiones clínicas aplicables a nivel hospitalario. Y además paliar o en su caso, impedir complicaciones que pueden aparecer tras el padecimiento de cualquier enfermedad crónica.^{76,81,91}

CONCLUSIONES

11. CONCLUSIONES

1. Años de evolución de la enfermedad

Para los pacientes afectados de diabetes mellitus tipo I y II la media es de 12 años. No existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los dos tipos de diabetes. Los valores de cromo aumentan ligeramente en promedio, aunque no son estadísticamente significativos, según aumentan los años de evolución de la diabetes.

Se detecta cierta asociación entre los años de evolución de la diabetes y los valores de cromo aunque no es estadísticamente significativa (Prueba ANOVA: p-valor=0,064). En el análisis ajustado por el tipo de diabetes, se confirma la relación entre los años de evolución y los valores de cromo. Estos valores aumentan ligeramente en promedio, según aumentan los años de evolución de la diabetes (Prueba ANOVA: p-valor=0,027).

Los valores de cinc aumentan ligeramente en promedio según aumentan los años de evolución de la diabetes, aunque estos no sean estadísticamente significativos (Prueba ANOVA:p-valor=0,149). En el análisis ajustado por el tipo de diabetes, se confirma la influencia entre los años de evolución y el tipo de diabetes (Prueba ANOVA: p-valor=0,039), en los diabéticos tipo I es mayor que en los diabéticos tipoII.

2. Edad

En el análisis ajustado se comprueba que no existe una relación estadísticamente significativa entre la variable edad y los valores de cromo en orina al ajustar el modelo según el tipo de diabetes (Prueba ANOVA: p-valor=0,914). Además no se observa un efecto diferente de la edad según el tipo de diabetes (la interacción entre la diabetes y edad no es estadísticamente significativa).

Por otra parte, con el análisis ajustado por el tipo de diabetes, se puede comprobar que existe una ligera relación entre los niveles de cinc y la edad en los grupos de diabetes tipo I y Tipo II. A mayor edad, los valores de cincuria aumentan ligeramente (Prueba ANOVA: p-valor=0,062).

3. Diabéticos versus control

Los valores medios de cromuria para el grupo de control son de 62,44 ppb, los valores de cromuria para los pacientes de diabetes tipo I son de 110,23 ppb, y para la población diabética tipo 2 son de 75,38 ppb. Las diferencias entre los valores medios de cromo en estos tres grupos son significativamente distintos, y a partir de las comparaciones múltiples, se puede concluir que el grupo de diabéticos tipo I tiene unas pérdidas estadísticamente más elevadas que los diabéticos tipo II (la diferencia de los valores medios es de 34,85304 con un IC 95% = [25,4642, 44,2419]) y que el grupo control (la diferencia de los valores medios es de 47,79204 con un IC95% = [36,3630, 59,2211]).

Los valores medios de cincuria para la población sana son de 701,03 ppb, los valores medios para diabéticos tipo 1 son 1569,71 ppb, y para los diabéticos tipo II de 779,95 ppb. A partir de las comparaciones múltiples observamos que existen diferencias entre medias para los individuos sanos y los pacientes con diabetes mellitus I (la diferencia de los valores medios es de 868,67749 con un IC de 95% = [747,5531, 989,8019]). También existen diferencias significativas entre medias para los diabéticos tipo II y los diabéticos tipo I (la diferencia de los valores medios es de 789,76007 con un IC 95% = [690,2578, 889,2623]). La población control y los diabéticos tipo II no presentan diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de cinc en orina.

4. Hemoglobina glucosilada

En el control metabólico valorado a través de la hemoglobina glucosilada para los 2 grupos de pacientes afectados de diabetes mellitus no se detectan diferencias significativas. A pesar de esto, tomando una recategorización de la hemoglobina glucosilada en tres categorías (menor o igual que 6, entre 6 y 10 y entre 10 y 14) para los pacientes de la categoría menor que 6 del grupo tipo II se observa que tienen un promedio de valores de eliminación de cromo ligeramente inferiores.

Por lo que se refiere a la cincuria, no se observan diferencias significativas entre los tres grupos de la variable hemoglobina glucosilada recategorizada.

A partir del análisis ajustado por diabetes, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cinc entre los grupos de la variable hemoglobina

glucosilada (Prueba ANOVA: p-valor=0,978). Los valores medios de cinguria no son significativamente diferentes para los tres categorías de hemoglobina glucosilada, dentro de cada grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo I y Tipo II.

5. Peso

Se observa una relación estadísticamente significativa entre la variable peso y los valores de cinguria (la pendiente estimada de la recta de regresión es de -5,745 con un (p-valor=0,005). No obstante, en el análisis ajustado por el tipo de diabetes, la variable peso deja de ser significativa.

6. Hipertensión arterial

En el análisis para la hipertensión se ha observado que existe una relación entre los valores de cromo y la hipertensión (p-valor <0,001). Los pacientes con hipertensión arterial presentan menores niveles de cromo en orina. Sin embargo, es necesario ajustar el análisis debido a que los pacientes del grupo diabetes II presentan mayores índices de hipertensión arterial. Del análisis ajustado se puede comprobar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre tener o no hipertensión arterial (Prueba ANOVA: p-valor=0,751).

Los valores promedio de los niveles de cinc según la variable hipertensión arterial son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor<0,001), esto es porque los pacientes con hipertensión arterial presentan menores niveles de cinc en orina. Sin embargo, es necesario ajustar el análisis debido a que los pacientes del grupo diabetes tipo II presentan mayores índices de hipertensión arterial. Tampoco la hay relación entre hipertensión y cinc por el mismo motivo (Prueba ANOVA: p-valor=0,092). En el campo fisiológico podríamos encontrar la siguiente explicación: quizás cuando aumenta la tensión arterial se produce una retención hídrica que se compensa con una disminución de eliminación de orina, consecuentemente a ésta, podría ser que disminuyeran los niveles de cinguria y cromuria.

7. Sexo

El análisis comparativo entre hombres y mujeres, para los tres grupos considerados, permite observar que no se detectan diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de cromo y cinc respecto a la variable del sexo.

8. Neuropatía

Respecto al parámetro de la neuropatía se observa, en el análisis ajustado por el tipo de diabetes, que los pacientes con neuropatía tienen una pérdida significativamente mayor de cromo que los que no la padecen (Prueba ANOVA: p-valor=0,030), pero no ocurre lo mismo con el cinc, ya que no se observan diferencias estadísticamente significativas (Prueba ANOVA: p-valor=0,638)).

9. Retinopatía

Respecto a los valores de cromo y la retinopatía, en la representación gráfica se observa que los sujetos con retinopatía en el grupo de diabetes tipo II tienen valores de cromuria ligeramente mayores que los pacientes del mismo grupo sin retinopatía; diferencias que no se observan en el grupo de pacientes de diabetes tipo I. Por este motivo, es necesario evaluar la interacción entre las variables diabetes y retinopatía. La interacción no es estadísticamente significativa, sin embargo se detecta cierta tendencia a la alta (Prueba ANOVA: p-valor=0,169). Respecto a los valores promedios de cinc según la variable retinopatía no son estadísticamente diferentes (Prueba ANOVA: p-valor=0,230).

10. Conclusiones finales

En esta tesis, observamos diferencias significativas de las pérdidas de cromo y cinc en la valoración urinaria respecto a muchas de las características estudiadas. Por tanto, aún pudiendo no ser clínicamente significativas, estos resultados nos permiten aconsejar con fundamento que sería conveniente incluir estos dos oligoelementos como parte del tratamiento terapéutico de aquellas personas que padezcan esta patología, por los

muchos beneficios fisiológicos a corto y a largo plazo que podrían otorgar a los pacientes que los tomaran.^{7,8,1026,29,33,39,53,66}

Consideramos, que una alimentación adecuada y equilibrada sería suficiente para que no se efectuaran carencias de ningún oligoelemento; supuesto el caso de que todos los alimentos que consumiéramos tuviesen y conservasen los nutrientes originarios en su totalidad.^{76,81,91}

Podríamos considerar esta tesis como fase preliminar de un grupo de trabajos que podrían realizarse sobre la importancia de los micro-nutrientes en diversas enfermedades crónicas y en el envejecimiento. Se ha estudiado que hay diferencias constitucionales que nos condicionan a nivel enzimático y hepático y esto hace que sea muy importante la medicina preventiva. Por esta razón y abogando por una medicina preventiva y paliativa, la acción catalítica de estos oligoelementos se podría considerar primordial.

BIBLIOGRAFÍA

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1 **AGUILAR MV, LABORDA JM, MARTINEZ-PARA MC, GONZALEZ MJ, MESEGUER I, BERNAO A, MATEOS CJ.** “Effect of diabetes on the tissular Zn/Cu ratio”. *J Trace Elem Med Biol* 1998 Nov;**12(3)**:155-8.
- 2 **AKHONDZADEH S, MOHAMMDI MR, KHADEMI M.** “Zinc sulfate as an adjunct to methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial”. *BMC Psychiatry* 2004 Apr 8;**4(1)**:9.
- 3 **ALBARRACIN C, FUQUA B, GEOHAS J, FINCH M, KOMOROSWIKI JR.** “Improvement in Glycemic Control, Lipids and Insulin Sensitivity with the Combination of Chromium Picolinate and Biotin in Type 2 Diabetes Mellitus” *Nutr Clin.* Chicago. 1784-P.
- 4 **ALBERS R, BOL M, BLEUMIK R, WILLEMS ASTRID A, PIETERS R HH.** “Effects of supplementation with vitamins A, C, E, Se and zinc on immune function in a murine sensitization model”. *Nutrition* 2003;**19**:940-946.
- 5 **ALLA F, BAUMANN M.** “5 Year trajectories for dependence to psychotropics in a cohort of consumers”. *Therapie.* 2003 Mar-Apr;**58(2)**:145-51
- 6 **AL-REFAIE FN, WONKE B WICKENS DG, AYDINOK Y, FIELDING A, HOFFBRAND AV.** “Zinc concentration in patients with iron overload receiving oral iron chelator 1,2 dimethyl-3- hydroxy pyrid-4 one or desferrioxamine”. *J Clin Pathol* 1994 Jul;**47(7)**:657-660.
- 7 **AL-SALEH E, NANDAKUMARAN M, AI SHAMMARI M, AL-HAROUNY A.** “Maternal- fetal status of cooper, iron, molybdenum, selenium und zinc in patients with gestacional diabetes”. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Jul.;**16(1)**:15-21.
- 8 **ALVARADO-GAMEZ A, BLANCO SÁENZ R, MORA MORALES ERICK.** "El cromo como elemento esencial en los humanos". *Rec Costarric Cienc Méd.* Jun 2002;**23(1-2)**:55-58.
- 9 **AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION: DIETITIANS OF CANADA.** “Position of the American Dietetic Association and Dietiticians of Canada: vegetarian diets”. *J Am Diet*

- Assoc. 2003 Jun; **103(6)**:748-65.
- 10** **ANDERSON RICHARD A, PhD, FACN.** “Chromium, glucose intolerance and diabetes”. *J Am Coll Nutr* 1998; **17(6)**:548-555.
 - 11** **ANDERSON RA, CHENG N, BRYDEN NA, ET AL.** “Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes”. *Diabetes* 1997;46:1786-1791.
 - 12** **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 Clin Nutr* 1991;54:909-916.
 - 13** **ANDREW H, DRAVES, BSC PHARM, BSC,.** “Zinc and common cold” *PHARMACIST; CPJ/RPC*. Jun 2000:28-32.
 - 14** **ANDREWS G K, GEISER J.** “Expression of the mouse metallothionein-I and ii genes provides a reproductive advantage during maternal dietary zinc deficiency”. *J.Nutr.*1999;**129**:1643-1648.
 - 15** **ANDREWS RC.** “Diabetes and schizophrenia: genes or zinc deficiency?”. *Lancet* 1992 Nov 7; 340(8828):1160.
 - 16** **APOSTOLOVA MD, CHOO KH, MICHALSKA AE, TOHYAMA C.** “Analysis of the possible protective role of metallothionein in streptozotocin-induced diabetes using metallothionein-null mice”. *J Trace Elem Med Biol* 1997 Apr;11(1):1-7.
 - 17** **ASCENSIÓN MARCOS** “Actualización en Nutrición, Inmunidad e Infección”. Edit. Médica Panamericana. 2003-2004. Madrid.(comunicación)
 - 18** **ASSOUN C.D.** “Justificación d’emploi de Lantanides sous forme non complexée dans la diététique cellulaire. Mar 1986.(comunicación)
 - 19** **ASSOUN CD, GRANDI M, ROMANO S.** "La proprietà radioattiva delle molecole e degli elementi naturali. 1995. La Torre. Centro Studi Recherche e Terapia de la neoplasia". Torino. Italy. (comunicación)

- 20 **ASSOUN CD,**" Les propriétés radiatives des molécules et des éléments naturels Decembre 1994. (comunicación)
- 21 **ASSOUN CD.** " Medicine Quantique et Oncologie virale". 1986 (comunicación)
- 22 **ASSOUN CD.** Les Hydrates Metalliques. Medecin Quantique. le Metallogramme atomique Urinaire 1991. (comunicación)
- 23 **BABAK BAHADORI, WALLNER S, HACKER CL,BOES U, KOMOROWSKI J, WASCHER C T.** "Effects of chromium Picolinate on insulin levels and Glucose Control in obese patients with type II Diabetes mellitus" *Nutr Clin. Austria.* 1526.
- 24 **BADESCU M, PADURARU I, COLEV V, SARAMET A, BOHOTIN C, BADESCU L.** "The relation zinc-lipidic peroxidation in experimental diabetes mellitus". *Rom J Physiol* 1993 Jul;**30(3-4):**167-171.
- 25 **BALES CONNIE W,FREELAND-GRAVES H J,ASKEY S, BEHMARDI FARES, POBOCIK R S,FICKEL J J, GREENLEE P.** Zinc, magnesium, copper and protein concentrations in human saliva: age and sex-related differences". *Am J Clin Nutr* 1990;**51:**462-9.
- 26 **BASDEVANT ARNAUD, LAVILLE MARTINE, LEREBOURS ERIC.** "Traité de Nutrition Clinique de l'Adulte" Edit .Flammarion Medecin-Science 2001
- 27 **BAYDAS B, KARAGOZ S, MERAL I.** "Effects of oral zinc and magnesium supplementation on serum thyroid hormone and lipid levels in experimentally induced diabetic rats".*Biol Trace Elem Res.* 2002 Sep;**88(3):**247-53.
- 28 **BELLISLE F.** "Qualités organoleptiques des suppléments nutritifs et prise alimentaire".*Nutri. Cli. Metabol,* 1997; **11:** 39-42.
- 29 **BERTRAIS S, PREZIOSI P, MENNEN L, GALAN P, HERRCBERG S, OPPERT JM.** "Sociodemographic and geographic correlates of meeting current recommendations for physical activity in middleaged French adults: the supplementation en Vitamins et Mineraux Antioxydants (SUVIMAX) Study. *Am J. Public Health.* 2004 Sep; **94(9):**1560-6.

- 30 **BILICI M, YILDIRIM F, KANDIL S, BEKAROUGLU M, YILDIRMIS S, DEGER O, ULGEN M, YILDIRAN A, AKSU H.** “Double- blind, placebo controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder” *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Jan; **28(1)**:181-90.
- 31 **BLOSTEIN-FUJII A, DI SILVESTRO RA, FRIED D, KATZ C, MALARKEY W.** “Short- term zinc supplementation in women with non insulin dependent diabetes mellitus : effects on plasma 5’ nucleotidase activities, insulin like growth factor I concentrations, and lipoprotein oxidation rates in vitro”. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1997sep; **66(3)**: 639-642.
- 32 **BO S, LEZO A, MENATO G, GALLO ML, BARDELLI C, SIGNORILE A, BERUTI C, MASSOBRIO M, PAGANO GF.** “Gestacional hyperglycemia, zinc, selenium, and antioxidant vitamins. *Nutrition*. 2005 Feb; **21(2)**:186-91.
- 33 **BOGDEN JD.** “Influence of zinc on immunity in the elderly”. *J Nutr Health Aging*. 2004; **8(1)**:48-54.
- 34 **BONNEFONT-ROUSSELOT D.** “The role of antioxidant micronutrients in the prevention of diabetic complications”. *Treat Endocrinol*. 2004; **3(1)**:41-52.
- 35 **BOULANGER P, POLONOVSKI J, BISERTE G, DAUTREVAUX M.** “Biochimie médical” 2^a Edition. 1989 Masson.
- 36 **BRANDAO-NETO J, DA SILVA CA, FIGUEREIDO NB, SHUHAMA T, DA CUNHA NF, DOURADO FB, NAVES LA.** “Lack of acute zinc effects in glucose metabolism in healthy and insulin- dependent diabetes mellitus patients”. *Biometals* 1999. Jun; **12(2)**:161-5.
- 37 **BREMNER I, MORRISON J N.** “Assesement of zinc, cooper and cadmium in animals by assay of extracellular metallothionein” *Acta Pharmacol Toxicol*. 1986; **59**:502-509.
- 38 **BRIGO B.** “La logique des oligoelements”. Boiron, S.A. France, 1992.
- 39 **BROOKS WA, SANTOSHAM M, WAHED MA, NAHAR K, YEASMIN S, BLACK RE.** “Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial” *Lancet*. 2004 May 22; **363(9422)**:1638-8.

- 40 **BROWNING JD, McDONALD RS, THORNTON WH, O'DELL BL.** “Reduced food intake in Zinc deficiency rats is normalized by megestrol acetate but not by insulin-like growth Factor-I”. *J Nutr* 1998;**128**:136-142
- 41 **CAI L, CHEN S, EVANS T, CHERIAN MG, CHAKRABARTI S.** “Endothelin-1-mediated alteration of metallothionein and trace metals in the liver and kidneys of chronically diabetic rats”. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002 Jul-Sep; **3(3)**:193-8.
- 42 **CALVET FRANCÉS JM, BALIU DE KIRCHNER G.** “La dieta del diabético y su cocina”. Editorial Herder,1989.
- 43 **CAMERON F.**” Ciencia de los alimentos, nutrición y salud”. Editorial Noriega
- 44 **CAPEAU J, DESBOIS-MOUTHON C, MAGRÉ J, CARON M,VOGOUROUX C, LASCOLS O, CHERQUI G.** “Mécanismes moléculaires et cellulaires de l’action de l’insuline. Application à la physiologie et à la pathologie”. *Nutr Clin. Métabol.* 1996; **10**: 231-242.
- 45 **CARBONNEL F.** “Suppléments nutritifs chez les malades infectés par leVIH: intérêts et limites”. *Nutri. Clin. Metabol* 1997;**11**:51-4.
- 46 **CASEY CLARE E, HAMBIDGE K M.** “Trace Element Deficiencies in Man”. Department of pediatrics, University of Colorado Medical Center, Denver Colorado.
- 47 **CEFALOU W F, WANG Z Q, ZANG X H, BALDOR LINDA C, RUSSELL J C.** “Oral Chromium picolinate Improves Carbohydrate and Lipid Metabolism and Enhances Skeletal Muscle **Glut-4** Translocation in Obeses, hiperinsulinemic (JCR-LA Corpulent) Rats”. *J Nutr.* Jun 2002;**132(6)**:1107-14.
- 48 **CERNICHOW S,ZAREBSKA M, PREZIOSI P, DUPORT N, ARNAUD J, LAFFOND JL. POCQUET K, HERCBERG S.** “Relationship between serum, red cell, urinary and dietary magnesium in a middle-aged French adult population”. *Int J Vitam Nutr Res.* 2004 Mar;**74(2)**:123-8.
- 49 **CERVERA P, CLAPÉS J, RIGOLFAS R.** “Alimentación y Dietoterapia”. *Interamericana.*

Mc Graw-Hill, 1992.

- 50 CHANDRA RK, HERESI H.** "Serum thymic factor activity in deficiencies of calories, zinc, vitamin acid pyridoxine. *Clin Exp Immunol* 1980;**43**:332-35.
- 51 CHANDRA RK.** "Effect of vitamins and trace elements supplementation on cognitive function in elderly subjects" *Nutrition* 2001. Sep;**17(9)**:709-12.
- 52 CHANDRA RK.** "Nutrition and the immune system: an introduction" *Am J Clin Nutr* 1997;**66**:460-S.
- 53 CHANDRA RK.** "Vitamin A immunocompetence and infection" *Nutrition Res.*1981;**1**:181-85.
- 54 CHANTLER EN.** "Role of copper in IUDs." *IPPF: Med Bull.* 1984 Aug;**18(4)**:1-2.
- 55 CHAUSSMER AB.** "Zinc, insulin and Diabetes". *J. Am. Coll. Nutrition* (1998)Apr;**17(2)**:109-115
- 56 CHEN MD, LIN PY, CHENG V, LIN WH.** "Zinc supplementation aggravates body fat accumulation in genetically obese mice and dietary-obese mice". *Biol Trace Elem Res* 1996 May;**52(2)**:125-132
- 57 CHEN MD, LYN PY, TSOU CT,WANG JJ, LIN WH.** "Selected metals status in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus". *Biol Trace Elem Res*1995 Nov;**50(2)**:119-24
- 58 CICERO AF, DEROSA G, GADDI A.** "What do herbalist suggest to diabetic patients in order to improve glycemic control? Evaluation of scientific evidence and potencial risks". *Acta Diabetol.* 2004 Sep;**41(3)**:91-8.
- 59 CLEMONS TE, KURINIJ N, SPERDUTO RD, AREDS RESEARCH GROUP.** "Associations of mortality with ocular disorders and an intervention of high- dose antioxidants and zinc in the Age- Related eye Disease Study: AREDS report No. 13".*Arch ophthalmol.* 2004. May;**122(5)**:716-26.
- 60 COCRAM C.S, WOO J, LAU E, CHAN JCN, CHAN AYW, LAU J SWAMINATHAN,**

- DONNAM SPB.** “The prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among Hong Kong Chinese adults of working age”. *Diabetes Res and Clin Prac*” 1993; **21**:67-73.
- 61 COLEV V, BADESCU M, PADURARU I, MANDRECCI I, BOHOTIN C.** “ The zinc metabolic disorder relation in experimental diabetes mellitus” *Rom J Intern Med* 1994 Jan;**32**(1):71-75.
- 62 COLLIER DENIS J.** “The effect of Chromium supplementation on blood glucose control in individuals with Type 2 diabetes”. *Thesis of Master of Science Ottawa, Canada.* Dec 2003;
- 63 CORDOVA A.** “Zinc content in selected tissues in streptozotocin- diabetic rats afte maximal exercise”. *Biol Trace Elem Res* 1994Sep;**42**(3):209-216.
- 64 CULLEN B, WATT PW, LUNDQVIST C,SILCOCK D,SCHMIDT RJ, BOGAND, LIGHT ND.** “The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action”. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002 Dec;**34**(12):1544-56.
- 65 CUNNINGHM JJ.** “Micronutrients as nutraceutical interventions in diabetes Mellitus”. *J. Am Coll. Nutr.*1998 Feb; **17**(1):7-10.
- 66 CURTAY JP.** “La nutrithérapie”. Editorial Boiron, 1996.
- 67 DACHI Y, YOSHIDA J, KODERA Y, KATO A,YOSHIKAWA Y, KOJIMA Y, SAKURAI H.** “A new insulin-mimetic bis(allixinato) zinc (II) complex: structure activity relationship of zinc (II) complexes”. *J Biol Inorg Chem.* 2004 Oct;**9**(7):885-93.
- 68 DEBRY G, MEJEAN L, VILLAUME C, DROUIN P, MARTIN JM, POINTEL JP, GAY G.** “Cronobiologie et nutrition humaine”. **1997.** Montpellier. Université de Nancy (France).
- 69 DECKER P, MULLER S..**”Modulating poly ADP(ribosa) polymerase activity:potential for the prevention and therapy of pathogenic situations involving DNA damage and oxidative stress.”. *Curr Pharm Biotechnol.* 2002 Sep;**3**(3):275-83.
- 70 DEMIR N, KUFREVIOGLU OI, KEHA EE, BAKAN E.** “An enzymatic method for zinc determination in serum”. *Biofactors* 1993 May;**4**(2):129-32.

- 71 **DEVLIN THOMAS M, Ph.D.** "Textbook of Biochemistry". Edit. Wiley -Liss, Inc.1992. Estados Unidos de America.
- 72 **DR. SERGE RAFAL** "Guide des vitamines et des Oligoéléments" Edit. Marabout. 2001.
- 73 **DRAVES A H.** "Zinc and the common cold" Canadian Pharmac Journal.2001;**134(5):**28-32.
- 74 **ELYAZIGI A, HANNAN N, RAINES DA.** "Effect of diabetic state and related disorders on the urinary excretion of magnesium and zinc in patients".*Diabetes Res* 1993;**22(2):**67-75.
- 75 **ESCOBAR O, SANDOVAL M, VARGAS A, HEMPE JM.** "Role of metallothionein and cysteine-rich intestinal protein in the regulation of zinc absorption by diabetic rats".*Pediatr Res* 1995 Mar;**37(3):**321-7.
- 76 **EVAN GARY W, POUCHNICK DJ.** "Composition and Biological Activity of Chromium-Pyridine Carboxylate Complexes" *J Inorg Biochem*, Feb 1993;**49(3):**177-87.
- 77 **EVANS, GARY W.** "The effect of Chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans". *J Biosoc Res Med*. 1989.; **11:**163-180.
- 78 **FAIRWEATHER-TAIT S-J.** "Moderate Zinc deficiency". *Am J Clin Nutr* 1998 Mar;**67(3):**493-494.
- 79 **FALLER P,MEKMOUCHE Y,CIUUCULESCU D, GUILLOREAU L, DELAINE T,HOCHGRÄFFE K, TALMARD C, SONOIS V.** "Interactions of metals and peptides linked to Alzheimer's Disease". Laboratoire de Chimie de Coordination, CNRS and University of Toulouse, France. *Chemistry European Journal*, 2005.;**11:** 903-909.
- 80 **FANELLI G C, PARAMORE D.S., HERSHEY T, TERKAMP C, OVALLE F, CRAFT S, CRYER P.E.** "Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes". *Diabetes*, 1998 dec;**47:**1920-1926.
- 81 **FANG YZ, YANG S, WU G.** "Free radicals, antioxidants, and nutrition". *Nutrition*. 2002Oct; **18(10):**872-9.

- 82 **FARWID MS, JALALI M, SIASSIF, SAADATN, HOSSEINI M.** “The impact of vitamins and /or mineral supplementation on blood pressure in type 2 diabetes”. *J Am Coll Nutr.* 2004 Jun;**23(3)**:272-9.
- 83 **FAURE H, FAYOL V, GALABERT C, GROLIER P, MOEL GL, STEPHENS J, NABET F.** “Carotenoids: 2 Disease and supplementation studies”. *Ann Biol Clin (Paris).* 1999 May;**57(3)**:273-82.
- 84 **FAURE P, BENHAMOU PY, PERARD A, HALIMI S, ROUSSEL AM.** “Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation”. *Eur J Clin Nutr* 1995 Apr;**49(4)**:282-8.
- 85 **FRASER W. SCOTT, CLOUTIER HEATHER E, KLEEMANN R, WÖERZ PAGENSTERT U, ROWSELL P, MODLER H. WAYNE, KOLB H.** “Potencial mechanisms by which certain foods promote or inhibit the development of spontaneous diabetes in bb rats”. *Diabetes* 1997 Apr; **46**:589-597.
- 86 **FUGONO J, FUJIMOTO K, YASUI H, KAWABE K, YOSHIKAWA Y, KOJIMA Y, SAKURAI H.** “Metallokinetic study of zinc in the blood of normal rats given insulinomimetic zinc II complexes and improvement of diabetes mellitus in type 2 diabetic GK rats by their oral administration” *Drug Metab Pharmacokinetic.* 2002;**17(4)**:340-7
- 87 **GARCIA ZOZAYA JL, et al.** "Alterations of calcium, magnesium and zinc in essential hypertension :their relation to the renin-angiotensin-aldosterone system ". *Invest. Clin.*(1997)Nov; **38 Suppl 2**:27-40. España.
- 88 **GARG VK, GUPTA R, GOYAL RK.** “ Hipozincemia in diabetes mellitus”. *J Assoc Physicians India* 1994 Sep;**42(9)**:720-721.
- 89 **GILLE L, SCHOTT-OHLY P, FRIESEN N.** “Generation of hydroxyl radicals mediated by streptozotocin in pancreatic islets of mice in vitro” *Pharmacol Toxicol.* 2002Jun;**90(6)**:317-26
- 90 **GODFREY HR, GODFREY NJ, GODFREY JC, RILEY D.** “A randomized clinical trial on the treatment of oral herpes with tropical zinc oxide/glycine”. *Altern. Ther Health Med.* 2001. May-Jun;**7(3)**:49-56.

- 91 **GOLIK a, COHEN N, RAMOT Y, MAOR J, MOSES R, WEISSENGARTEN J, LEONOV Y, MODAI D.** "Type II diabetes mellitus, congestive heart failure and zinc metabolism". *Biol Trace Elemen Res* 1993 Nov;**39 (2-3)**:171-175.
- 92 **GONZALEZ DE BUITRAGO J.M.** "Bioquímica Clínica", Arilla ferreiro E, Rodriguez segade M, Sanchez Pozo A. Edit. Mc Graw Hill interamericana. 1998.
- 93 **GRIJALVA HARO M I, BALLESTEROS VAZQUEZ M N,CABRERO PACHECO M N.**"Contenido del cromo en alimentos y estimación de su ingestión dietaria en el noroeste de México".*Archivos Latinoamericanos de Nutrición.* 2001;**51(1)**:105-109.
- 94 **GRUNDREIFF K, REINHOLD D.** "Liver cirrhosis and liver diabetes mellitus are linked by Zn deficiency"*Med Hypotheses.*2005;**64(2)**:315-7.
- 95 **GUILLAUSSEAU PJ, TIELMANS D, VIRALLY-MONOD M, ASSAYAG M.** "Diabetes: from phenotypes to genotypes"*Diabetes & Metabolism*"1997;**23**:14-21.
- 96 **GUZMÁN ALBERTO, M D, MS, PhD.**"Fitofarmacognosia Orthomolecular". Edit. lab. Natural Forces Nutriproducts. Venezuela. May 2004.
- 97 **HAGAY ZJ, WEIS Y, ZUSMAN I, PELED-KAMAR M,REECE EA,ERIKSSON UJ, GRONER Y.** "Prevention of diabetes-associated embryopathy by overexpression of the free radical scavenger copper zinc superoxide dismutase in transgenic mouse embryos"*Am J Obstet Gynecol* 1995 Oct;**173(4)**:1036-41.
- 98 **HANGLUNG B, RYCKENBERG, SELINUS O, DAHLQUIST G.** "Evidence of relationship between childhood-onset type I diabetes and Low groundwater concentration of Zn". *Diabetes care* (1996).Aug;**19(8)**:873-875.
- 99 **HÉBUTERNE X, SCHNEIDER S.** "Suppléments nutritifs chez l'opéré digestif".*Nutri. Clin. Métabol* 1997;**11**:43-9.
- 100 **HEESOM KJ, HARBECK M, KAHN CR, DENTOM RM.** "Insulin action on metabolism". *Diabetología*, 1997; **40** :B3-B9.
- 101 **HEIZMANN CW, COX JA.** "New perspectives on S100 proteins: a multifuncional Ca(+2).

Zn(+2) and Cu(+2)-binding protein family". *Biometals* 1998 Dec;**11(4)**:383-97.

- 102 HERCBERG S, GALAN P, PRECIOSI P, BERTRAIS S, MENNENI, MALVY D, ROUSSEL AM, FAVIER A.** "SUVIMAX. Resume des principals resultats". *Arch Intern Med.*2004.Nov22;**164(21)**:2335-2342.
- 103 HERSHFINKEL M.**"Zinc as a Signaling Molecule: The story of the Zinc Sensing receptor". *Department of morphology and The zlotowski Center for Neuroscience, Ben gurion University of the Negev, Beer- Sheva, Israel* Jun 2005.
- 104 HIGDON J Ph.D.** "Information of Micronutrients".*Linus Pauling Institut.*2003.
- 105 HOLY A, HOLCOMBE A. A AND J.** "Cadmium, cooper and zinc complexes of Poly-L-Cysteine". *Analyst*, 1995 October; **120**:2643-47.
- 106 HOPLEY C, SALKELD G, WANG JJ, MITCHELL P.** "Cost utility of sceening and treatment for early age related macular degenaration with zinc and antioxidants" *Br. J. Ophthalmol.* 2005. Feb; **89(2)**:251.
- 107 HUNT JR, MATTHYS LA, JONHSON, LAK.** "Zinc absortion, mineral Balance, and Blood lipids in woman consuming controlled lactoovovegetarian and omnivorous diets for 8 wk". *Am. J.Clin. Nutr.*(1998);**67**:421-30.
- 108 ILBACK NG, BENYAMIN G, LINDH U, FOHLMAN J, FRIMAN G..** "Trace element changes in the pancreas during viral infection in mice". *Pancreas.* 2003 Mar;**26(2)**:190-6.
- 109 INTEGRAL** "Guía de la composición de los alimentos".2000.
- 110 ISBIR T, TAMER L, TAYLOR A, ISBIR M.** "Zinc copper and magnesium status in insulin-dependent diabetes" *Diabetes Res* 1994; **26(1)**:41-45.
- 111 JACOTOT B, LE PARCO J Cl.** "Nutrition et alimentation". Edit. Masson,1992.
- 112 JOSEPH LJ, FARRELL PA, DAVEY SL, ET AL.** "Effect of resistance training with o without chromium picolinate supplementation on glucose metabolism in older men and women". *Metabolism* 1999;**48**:546-553

- 113 **KAATS GR, FISHER JA, BLUM K, ADELMAN JA.** "The effects of chromium picolinate supplementation on body composition in different age groups" 21st Ann Mtg. Denver. 12 Oct 1991.
- 114 **KANETO H, KAJIMOTO Y, MATSUOKA T, FUJITANI Y, Umayahara Y, HANAFUSA T, MATSUZAWA Y, YAMASAKI Y, HORI M.** "Beneficial effects of antioxidants in diabetes" *Diabetes* 1999 Dec; **48**:2398-2406.
- 115 **KARGES W, HAMMOND- McKIBBEN D, K. CHEUNG R, VISCONTI R, SHIBUYA N, Kemp D, DOSCH HM.** "Immunological Aspects of Nutritional Diabetes. Prevention in Nod Mice". *Diabetes*, (1997), **Vol 46**:557-564.
- 116 **KELLY GREGORY S ND,** "Resistencia a la insulina". *Alternative Medecine Review*. 2000. Apr; Vol. 5 (2).
- 117 **KENNEDY KJ, RAINS TM, SHAIL NF.** "Zinc deficiency changes preferred macronutrient intake in subpopulation of sprague-Dawley outbred rats and reduces hepatic pyruvate kinase gene expression". *J. Nutr.* 1998; **128**:43-49.
- 118 **KOBBAH M, PROOS L, TUVEMO T, VESSBY B.** "Serum lipoproteins and apolipoprotein in children during the first five years of diabetes". *Acta paediatr* 1997; **Suppl 418**:11-4.
- 119 **KUDO H, DOY Y, NISHINO T, NARA S, HAMASAKI K, FUJIMOTO S.** "Dietary zinc deficiency decreases glutathione s-transferase expression in the rat olfactory epithelium" *J Nutr*, 2000; **130**:38-44.
- 120 **KUKUKATAY V, AGAR A, YARGICOGU P, GUMUSLU S, AKTEKIN B.** "Changes in somatosensory evoked potentials, lipid peroxidation, and antioxidant enzymes in experimental diabetes: effect of sulfur dioxide". *Arch Environ Health*. 2003 Jan; **58 (1)**:14-22
- 121 **LALAU. JL, PAWLACK S, VILFROY M.** "Sources alimentaires, rôle physiologique et besoins en Minéraux et Éléments traces". *Cahiers de Nutrition et Diététique* II. fer, Zinc, Cuivre, Sélénium, Jun. 1996; **Vol 31**:379-384.

- 122 LE GRUSSE J, WATIER B.** “Les vitamines” Centre d’étude et d’information sur les vitamines, 1993;Roche, Edit. Tikanis-Imera, France.
- 123 LEBOVITZ MD** “Tratamiento de la Diabetes Mellitus y sus complicaciones”. Editor Harold E., 1991 Junio, Bayer.
- 124 LEE NA, REASNER CA.** “Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM”. *Diabetes Care* 1994;**17**:1449-1452.
- 125 LEITZMANN C.** “Vegetarian diets: what are the advantages?”. *Forum Nutr.* 2005;**(57)**:147-56
- 126 LEITZMANN MF, STAMPFER MJ, WU K, COLDITZ GA, WILLET WC, GIOVANNUCCI EL.** “Zinc supplement use and risk of prostate cancer” *J. Natl Cancer Inst.* 2003 Jul.2;**95(13)**:1004-7.
- 127 LESOURD B.** “Supplements nutritifs chez le sujet âgé”. *Nutr.Clin. Metabol* 1997;**11**:55-60.
- 128 LEUNIS J. C.** “Les oligometaux”. *Pharmametal S.A. Medisearch*; **18:87**. Biologie IV:1.
- 129 LINDER M C.** Nutrición, aspectos bioquímicos, metabólicos y químicos.1988, Editorial Eunsa. Navarra. España.
- 130 LUKASKI HC.** “Chromium as a supplement”.Grand Forks Human Nutrition Research Center, North Dakota 58202, USA” *Annu Rev Nutr.*1999; **19**:279-302.
- 131 MAHALANNABIS D, LAHIRI M, GUPTA S, GUPTA A, WAHED MA, KHALED MA.** “Randomized, double-blind, placebo –controlled clinical trial of the efficacy of treatment with zinc or vitamin A in infants and young children with severe acute lower respiratory infection”. *Am J Clin Nutr.* 2004 Mar;**79(3)**:430-6.
- 132 MAHAM LK, ESCOTT-STUMP S.** “Nutrición y Dietoterapia de Krause” , 9ª Edición 1998, Mc Graw Interamericana.
- 133 MAHOMED K.**”Zinc supplementation in pregnancy”. *Cochrane database Syst Rev.* 2000;**(2)**:CD000230.

- 134 **MARCHESINI G, BUGIANESI E, RONCHI M, FLAMIA R, THOMASETH K, PACINI G.** “Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis”. *Metabolism* 1998 Jul;**47(7)**:792-8
- 135 **MARTIN A.** “La toxicité du zinc”.*Cahiers Nutr. Diét.*1996;**31(6)**:342-345.
- 136 **MARTIN J, DWIGHT E, MATTHEWS, ZHONG WANG, ZHANG XIAN, VOLAUFOVA J,CEFALOU W T.** “Effect of chromium picolinate on body composition, Insulin, sensitivity and glycemic control in subjects with Type 2 Diabetes” *Nutr Clin.* New Orleans. 1778-P.
- 137 **MATHEWS C K, VAN HOLDE K E.** “Bioquímica” 2ª edición 1999, Mc Graw-hill/ Interamericana España.
- 138 **MASAYUKI KAJI, MD PhD.** “Zinc in Endocrinology” *International Pediatrics.* 2001;(16)3: 1-7.
- 139 **McMAHON R, COUSINS J.** “Mammalian Zinc transporters” *J Nutr* 1998; **128**:667-670.
- 140 **MELONI G, KNIPP M, ROSCHITZKI B, VASAK M.** “Zinc in the brain: unravelling the role of zinc-metallothionein-3”. Institut of Biochemistry, University of Zürich. Switzerland. Jun 2005.
- 141 **MERIALDI M,CAULFIELD LE, ZAVALETA N, FIGUEROA A, KOSTIGAN KA, DOMINICI F, DIPRIETO JA.** “Randomized controlled trial prenatal zinc supplementantation and fetal bone growth. *Am J.Cin Nutr.*2004 May;**79(5)**:826-30.
- 142 **MILARDI D.** “Environmetal factors affecting protein folding and agregation: The rol of metal ions”. *CNR Instituto di biostructure e bioimagini. Sez. Università Catania.* Jun 2005.
- 143 **MINAMI T, OKAZAKI Y, KOMIYA H, HORIUCHI Y, INOUE T, YAMADA Y, FUSHIMI H.** “Accumulation of hydroxyapatite in the kidney of streptozotocin- induced diabetic rat fed low zinc diet”. *Biol Trace Elem Res.*1995 Jul;**49(1)**:67-73.
- 144 **MINAMI T, SHIMIZU M,TANAKA H,OKAZAKI Y, CHERIAN MG.** “Metallothionein

- does not protect mouse endocrine cells from damage induced by alloxan injection". *Toxicology* 1999 Jan 1;**132(1)**:33-41.
- 145 MIRANDA ER, DEY CS.** "Effect of chromium and Zinc on insulin signaling in skeletal muscle cells". *Biol Trace Elem Res.* 2004 Oct;**101(1)**:19-36.
- 146 MOCHEGANI E.** "Evaluation of the complex interactions between dietary intake, zinc status and zinc-related genes in ageing(Project Zincage)". *Nutrition, Immunity and Ageing Res. Dept. INRCA. Ancona. Italy.* Jun 2005
- 147 MONNIER L, SLAMA G, VIALETES B, ZIEGLER O.** "Nutrition et diabete", *Diabete and Metabolism*, 1995;**21**:207-216.
- 148 MONNIER L.** "Intérêt des fibres alimentaires en thérapeutique gastroentérologique et nutritionnelle". *Ann. Med. Interne*, 1998;**136(8)**: 677-681.
- 149 MORRIS BW, MACNEIL S, HARDISTY CA, ET AL.** "Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM)" *J Trac Elem Biol* 1999;**13**:57-61.
- 150 MORRIS BW, MACNEIL S, STANLEY K, ET AL.** "The interrelationship between insulin and chromium in hiperinsulinaenic euglycaemic clamps in healthy volunteers". *J Endocrinol* 1993;**139**:339-345.
- 151 MOUSTAFA SA.** "Zinc might protect oxidative changes in the retina and pancreas at the early syage of the diabetic rats". *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Dec1; **201(2)**:149- 55.
- 152 NARENDHIRAKANNAN RT, SUBRAMANIAN S, KANDASWAMY M.** "Mineral content of some medicinal plants used in the treatment of diabetes mellitus". *Biol Trace Elem Res.* 2005 Feb;**103(2)**:109-16.
- 153 NUTTALL FQ, CHASUCK RM.** "Nutrition and the management of type 2 diabetes". *J Fam Pract*, 1998 Nov;**47(5Suppl)**:S45-53.
- 154 O'DOHERTY R, STEIN D, FOLEY J.** "Insulin resistance". *Diabetología*, 1997; **40**: B10-B15.

- 155 OFFENBACHER EG, PI SUNYER-FX.** “Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects” *Diabetes* 1980;**29**:919-925.
- 156 OLSON A L, PESSIN JEFFREY E.** “Structure, Function, and Regulation of the Mammalian Facilitative glucose transporter gene Family” *Annu. Rev. Nutr.* 1996;**16**:235-256.
- 157 OLUSI SO.** “Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans”. *Int Obes Relat metab Disord.* 2002 Sep;**26(9)**:1159-64.
- 158 PADRÓS FLUVIA A.** “Estudio de la variabilidad morfológica y bioquímica del músculo esquelético humano en relación con el envejecimiento y la función muscular”. *Tesis presentada en la Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de Medicina*, 1995.
- 159 PAGANI AYELEN M^a, CASAMAYOR A, SERRANO R, ARIÑO J, ATRIAN S.** “Excess zinc Causes alterations in *Saccharomyces cerevisiae* iron metabolism”. *U.B. and U.A.B.* Jun 2005.
- 160 PAPOZ L.** “Epidemiología de la diabetes”. *Nutrición y Salud pública*. Ediciones Inserm, París; **22**: 405-414.
- 161 PATRICK L.** “Toxic metals and antioxidants: Part ii. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity” *Alter Med Rev.* 2003 May;**8(2)**.
- 162 PEDROSA LF, FERREIRA SR, CESARINI PR, COZZOLINO SM.** “Influence of glycemic control on zinc urinary excretion in patients with type 1 diabetes”. *Diabetes care*, 1999 Feb;**22(2)**:362-3.
- 163 PHYLIS B, MOSER – VEILLON.** “Zinc needs and homeostasis during lactation”. *Analy st*, 1995, Mar;**120**:895-897.
- 164 PORTHA B.** “Biologie de la cellule B pancréatique: Biosynthèse, sécrétion de l’insuline et signalisation intracellulaire”. *Médecine Thérapeutique*, 1997 Octu; **3**:20-32.
- 165 PRASAD AMANDA S.** “Zinc and immunity: Molecular Mechanism of Zinc Action on T helper Cells”. *J Trace Elem Med.* 2003 ;**16**:139-136.

- 166 **PREZIOSI P, GALAN P, AISSA M, HERCBERG S, BOCCALON H.** “Prevalence of venous insufficiency in French adults of Suvimax cohort, supplementation in Vitamins et mineraux Antioxydants” *Int Angiol*, 1999 Jun;**18(2)**:171-5.
- 167 **RACEK J.**“Chrom jako biogenní prvek- Cromo como elemento esencial”. *Cas Lek Ces.*2003;**142(6)**:335-9.
- 168 **RAUSCHER A, FAIRWEATHER-TAIT S.** “Can a double isotope method be used to measure fractional zinc absorption from urinary samples?”. *Eur j Clin Nutr* 1997 Feb;**51(2)**:69-73.
- 169 **RAUSCHER Am, FAIRWEATHER-TAIT SJ, WILSON PD, GORRICK S, GREENWOOD R.** “Zinc metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus”. *J.Trace Elem Med Biol*, 1997 Jun; **11 (2)** : 65-70.
- 170 **RENMIN I, DAOJIE I, AILING S, GUIHUA I.** “Simoultaneous determination of cooper and Zinc in the hair of children by pH gradient construction in a flow-injection System”.*Analyst* 1995;**120**:569-572.
- 171 **RIALES R, ALBRINK MJ.** “Effect of chromium chloride supplementation on glucose tolerance and serum lipids including high- density lipoprotein of adult men”.*Am J Clin Nutr* 1981;**34**:2670-2678.
- 172 **RIBA BOSCH A, MIRÓ BERNIÉ N, BALET SINDREU C, PEREZ CLAUSELL J.** “Changes in cerebral zinc distribution after kainic acid treatment”.*Departament de Biologia celular, Universitat de Barcelona.* Spain. Jun 2005.
- 173 **RIGAUD D.**" Facteurs individuels dans l’appréciation de la qualité de la restauration hospitalière: Evaluation prospective auprès de 8140 patients".*Cahiers de Nutrition et Diététique*".1999;**34(1)**:21-27. Edit. Masson.
- 174 **RODRIGUEZ A, RODRIGUEZ B.** “Comer bien siendo diabético”. Editorial Salvat, 1996.
- 175 **RORY M BROTHERIDGE, NEWTON KE, TAGGART M, Mc CORMICK PH, EWANS SW.** “Nickel, cobalt, zinc and cooper levels in brown trout from the river Otra,

sothern Norway”. *Analyst* Jan 1995; **123**:69-72.

- 176 ROUSSELL AM, BUREAU I, FAVIER M, POLANSKY MM, BRYDEN NA, ANDERSON RA.** “Beneficial effects of hormonal replacement therapy on chromium status and glucose and lipid metabolism in postmenopausal women”. *Maturitas* 20 May 2002; **42(1)**:63-9.
- 177 RUIZ C, ALEGRÍA A, BARBERA R, FARRE R, LAGARDA J.** “Selenium, zinc and copper in plasma of patients with type 1 diabetes mellitus in different metabolic control states”. *J Trace Elem Med Biol* 1998 Jul; **12(2)**:91-5.
- 178 RUZ M, CASTILLO DURÁN C, LARA X, CODOCEO J, REBOLLEDO A, ATALAH E.** “A14 -mo-Zinc supplementation trial in apparently healthy Chilean peschool children”. *Am.J Clin Nutrition*, 1997; **66**: 1406-13.
- 179 RYAN G J, WANKO NS, REDMAN AR.** "Chromium as Adjunctive Treatment for Type 2 Diabetes". June 2003. *The Annals Pharmacotherapy*; **37**:876-884.
- 180 SABATER JOAN DR.** “Nutrición Vegetariana” Edit Safeliz Científica. 2005.
- 181 SALBE AD, FONTVIELLE AM, PETTITT DJ, RAVUSSIN E.** “Maternal diabetes status does not influence energy expenditure or physical activity in 5-year-old Pima Indian children”. *Diabetologie* 1998; **41**:1157-1162.
- 182 SANDSTEAD HH, EGGER NG.** “Is zinc nutriture a problem in persons with diabetes mellitus?”. *Am J Clin Nutr*, 1997 Sep; **66(3)**:681-682.
- 182 SANG-EUL K, SANG K N, SUNG IK.** “Marginal deficiency lowers the lymphatic absorption of α -Tocopherol in rats”. *J Nutr* 1998; **128**:265-270.
- 183 SCHIN-ICHI KITAMURA.** “Diet therapy and food exchange lists for diabetic patients”. *Diabet Res and Clin Prac*, 1994; **24**: S233-S240.
- 184 SCHLIENGER JL.** “Nutrition du praticien”. Expansion Scientifique Française, editorial, 1991.

- 185 SCHMIDT LE, ARFKEN CL, HEINS JM.** “Evaluation of nutrient intake in subjects with non insulin- dependent diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 1994 Jul;**94**(7):773-774.
- 186 SCOTT FW, CLOUTIER HE, JLEEMANN R, WÖERZ- PAGENSTERT U, ROSWELL P, WAYNE MODLER H, KOLB H.** “ Potential mechanisms by which certain foods promote or inhibit the development of spontaneous diabetes in BB rats". *Diabetes*, (1997);**46** April: 589-597.
- 187 SCOTT-OHLY P, LGSSIAR A, PARTKE HJ, HASSAN M, FRIESEN N, GLEICHMANN H.** “Prevention of spontaneuos and experimentally induced diabetes in mice with Zinc sulfate-enriched drinkin watwe is associated with activation and reduction of NF-kappa B and AP1 in islets, respectively”. *Exp Biol Med*. 2004 Dec;**229**(11):1177-85.
- 188 SEKLER I.** “The Silencing of the Zinc Transporter”. *Department of Physiology and The Zlotowsky center for neuroscience, Ben Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel.* Jun.2005
- 189 SENSI S.** “Zn +2 dyshomeostasis, mitochondrial dysfunction, and neuronal injury”. *Cesi-center for Excellence on Aging & Dep. Of Neurology, University “G. d’Annunzio” Chieti, Italy. And Dept. of Neurology, University of California-Irvine, USA.* Jun 2005.
- 190 SHI HN, SCOTT MM, STEVENSON MM, KOSKI KG.** “Energy restriction and Zinc deficiency impair the functions of murine t cells and antigen-presenting cells during gastrointestinal nematode infection”. *J Nutr.* 1998;**128**:20-27.
- 191 SID KIRCHHEIMER.** “Vitamins Reduce Rates of colds and Other Infections for those with diabetes”.03 March 2003.
- 192 SILVERMAN W.F.** “Localization and function of zinc homeostatic proteins”. *Department of Morphology and The Zlotowski center for Neuroscience. Ben Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel.* Jun 2005.
- 193 SIMPKINS C O.** "Metallothionein in human disease" *Cell Mol Biol.* 2000;**46**:465-488.
- 194 SING RB, NIAZ MA, RASTOGI SS, BAJAJ S, GAOLIZ, SHOUMIN Z.** “Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin

- resistance in rural and urban populations of North India". *J Am Coll Nutr.* 1998 Dec;**17(6)**:564-70.
- 195 SKRZYCHI M, CZECZOT H.** "Extracellular superoxide dismutasa (EC-SOD) structure, proprieties and functions" *Postery Hig Med Dosw.*2004.**58**:301-11.
- 196 SONG MK, HWANG IK, ROSENTHAL MJ, HARRIS DM, YAMAGUCHI DT, YIP I, GO VL.**"Antidiabetic actionsof arachidonic acid and zinc in genetically diabetic Goto-Kakizaki rats". *Metabolism.* 2003 Jan;**52(1)**:7-12.
- 197 SONG MK, ROSENTHAL MJ, NALIBOFF BD, PHANUMAS L, KANG KW.** "Effects of bovine prostate powder on zinc, glucose, and insulin metabolism in old patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus". *Metabolism.* 1998 Jan;**47(1)**:39-43.
- 198 SONG YM, CHEN MD.** "Relative reduced plasma zinc concentration in middle-aged but not ederly adults in Taiwan". *Biol Trace Elem Res.* 2005 Jan;**103(1)**:97-102.
- 199 SPRIETSMA JE.** "Modern diets and diseases: NO-zinc balance. Under Th1, zinc and nitrogen monoxide (NO) collectively protect against viruses, AIDS, autoimmunity, diabetes, allergies, asthma, infectious diseases, atherosclerosis and cancer". *Med Hypotheses.* 1999 Jul;**53(1)**:6-16.
- 200 STOLTENBERG M, TRONCOSO J.C. BRUHN M, SONDERGAARD C, DOERING P, WEST MJ,LARSEN A, DANSCHER G.** "Immersion autometallographic tracing of zinc ions in Alzheimer beta amyloid plaques" *Institut of Anatomy, University of Aarhus C. Denmark and Department of Pathology and neurology, Johns Hopkins University school of Medicine, Baltimore, Maryland, U.S.A.* Jun 2005.
- 201 STRIFFLER JL, POLANSKY MM,ANDERSON RA.**" Dietary chromium decreases insulin resistance in rats fed a hihg-fat, mineral- imbalanced diet"*Metabolim*1998;**47**:396-400
- 202 STRIFFLER JS, LAW JS, POLANSKY MM, ET AL.** "Chromium improves insulin reponse to glucose in rats". *Metabolism* 1995;**44**:1314-1320.
- 203 STRIFFLER JS, POLANSKY MM, ANDERSON RA.** " Overproduction of insulin in the chromium deficient rat". *Metabolism* 1995;**48**:1063-1068.

- 204 TAKAKURA M.** “Analysis of zinc concentrations in leukocytes and its application to patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus”. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1998 Nov;**73(6)**:571-80.
- 205 TAKITA S, WAKAMOTO Y, KUNITSUGU T, SUGIYAMA S, OKUDA M, HOUBARA T.** “Altered tissues concentration of minerals in spontaneous diabetic rats”. *J Toxicol Sci.* 2004 Aug; **29(3)**:195-9.
- 206 TALLMAN DL, TAYLOR CG.** “Potencial interactions of zinc in the neuroendocrine-endocrine disturbances of diabetes mellitus type 2”. *Can J Physiol Pharmacol* 1999 Dec;**77(12)**:919-33.
- 207 TANEJA SK, MAHAJAN M, GUPTA S, SINGH KP.** “ Assessment of copper and zinc status in hair and urine of young women descendants of NIDDM parentes”. *Biol Trace Elem Res* 1998 Jun;**62(3)**: 255-64.
- 208 TAVARES E, CARRERAS O, GOMEZ –TUBIO A, HERCE – PAGLIALI C, MURILLO M^a L.** “Zinc intestinal absorpction in newborn rats at 21 days postpartum : Effects of maternal Ethanol consumption”. *Life Sciencies*, **62(9)**;787-797-1998.
- 209 TCHOBROUTSKY G, GUY- GRAND C.** ”Nutrition, Métabolismes et Diététique”. Edit. Flammarion Médecine. 2 Édition, 1979.
- 210 TERRES MARTOS C, NAVARRO ALARCÓN M, MARTIN-LAGOS F, LOPEZ G DE LA SERRANA H, PEREZ VALERO V, LOPEZ MARTINEZ MC.** “Serum zinc and copper concentration and Cu/Zn ratios in patients with hepatopathies or diabetes”. *JTrace Elem Med Biol J* 1998 Mar;**12(1)**: 44-9.
- 211 THOMAS VL, GROOPER SS.**”Effect of Chromium nicotinic acid supplementation on selected cardiovascular disease risk factors” *Biol Trace Elem Res*1996;**55**:297-305.
- 212 TOBIA MH, ZDANOWICZ MM, WINGERTZAHN MA, McHEFFEY-ATKINSON B, SLONIM AE, WAPNIR RA.** “The role of dietary zinc in modifying the onset and severity of spontaneous diabetes in the BB wistar rat”. *Mol Genet Metabo* 1998 Mar;**63(3)**:205-213.

- 213 TUVEMO T, EDWALD U, KOBBAH M, PROSS LA.** “ Serum magnesium and protein concentration during the first five years of insulin- dependent diabetes in children”. *Acta Paediatr Suppl* 1997 Feb;**418**:7-10.
- 214 V. BRUCE GROSSIE JR, PhD, RUSS KENEDY W PhD, NARINS DORICE PhD.** “Zinc, copper and iron in plasma and Tissues after intestinal ischemia and reperfusion in the rat”. *Nutrition*. Texas 2003;**19(11)**:1003-1005.
- 215 VAQUERO MP.** “Magnesium and trace elements in the elderly: intake, status and recommendations”. *J Nutr Health Aging*. 2002;**6(2)**:147-53.
- 216 VAZQUEZ MARTÍNEZ C, GALAN P, PREZIOSI P, RIBAS L, SERRA LL, HERCBERG S.** “The Suvimax (France) study: the role of antioxidants in prevention of cancer and cardiovascular disorders”. *Rev Esp Salud Publica*. 1998 May-Jun;**72(3)**:173-83.
- 217 VIDALHET M.** “L’equilibrio alimentare chez l’enfant”. *Méd. Et Nut*. 1996, T32 N° 6.
- 218 VINCENT JB.** " Estudio del mecanismo molecular de la acción del cromo y su relación con la diabetes". *Nutr Rev*. Mar 2000; **58(3Pt 1)**:67-72.
- 219 VUCIC M, GAVELLA M, BOCIKOV V, ASHEROFT SJ, ROCIC B.** “Superoxide dismutasa activity in lymphocytes and polymorphonuclear cells of diabetic patients”. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997 Jul;**35(7)**:517-521.
- 220 WANG AY, SEA MM, Ip R, LAW MC, CHOW KM,LUI SF, LIPK, WOO J.** “Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on dietary micronutrient intakes in patients receiving continous ambulatory peritoneal dialysis”. *Am J Clin Nutr*. 2002 Sep; **76(3)**:569-76.
- 221 WARD N.I. et Al.** “ Assesment of zinc status and oral supplementation in anorexia nervosa”. *J Nutr Med* 1990; **1**:171-177.
- 222 WAUBEN I P M, CHENG-XING H, WAINWRIGHT E.** “Neonatal dietary zinc deficiency in artificially reared rat pups retards behavioral development and interacts with esencial fatty acid deficiency to alter liver and brain fatty acid composition” *J Nutr*.1999;**129**:1773-1781.

- 223 **WAYNE CAMPBELL W, JOHN L BEARD, LYNDON J. JOSEPH, DAVEY St L EVANS W J.** “Chromium picolinate supplementation and resistive training by older men : effects on iron status and hematologic indexes”. *Am. J. Clin. Nutrition*, 1997; **66**:944-9.
- 224 **WEBER M.L.** “Dictionnaire de therapeutique Pediatrique”. Editor. Doin, 1994.
- 225 **WILLIAMS NR, RAJPUT- WILLIAMS J, WEST JA, NIGDIKAR SV, FOOTE JW, HOWARD AN.** “Plasma, granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patients with diabetes mellitus. *Analyst* 1995 Mar; **120(3)**:887-90.
- 226 **WORWAG M, CLASSEN HG, SCHUMACHER E.** “Prevalence of magnesium and zinc deficiencies in nursins home residents in Germany”. *Magnes Res* 1999 Sep; **12(3)**:181-9.
- 227 **YEN GY MD MPH, KAPTCHUK TJ OMD, EISENBERG DM MD, PHILIPS RUSSELL S MD.** "Systematic review of Herbs an Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes". 2003. *Diabetes care*; **26**:1277-1294.
- 228 **YOSHIKAWA Y, UEDA E, SAKURAI H, KOJIMA Y.** “Anidiabetes effect of Zn (II)/carnitine complex by oral administration”. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2003 Feb; **51(2)**:230-1.
- 229 **ZALEWSKI PD, MILLARD SH, FORBES IJ, KAPARINIS O, SLAVOTINCK A, BETTS WH, WARD AD, LINCOLN SF, MANHADEVAN I.** “ Video image analysis of labile zinc viable pancreatic islet cells using a specific fluorescent probe for zinc”. *J Histochem Cytochem* 1994 Jul; **42(7)**:877-884.
- 230 **ZARGAR AH, SHA NA, MASSODI SR, LAWAY BA, DAR FA, KAHN AR, SOFI FA, WANI AI.** “Cooper, zinc and magnesium levels in non-insulin dependent diabetes mellitus” *Postgrad Med J*. 1998; **74**:665-668
- 231 **ZBRONSKA H, GREZESZAK W, JENDRYZCO A, ZBRONSKI R, KUZNIEWICZ R.** “Activity of superoxide dismutase in erythrocytes and leukocytes and levels of zinc and cooper in blood of patients with diabetes. Effect of diabetic treatment on examined parameters” *Pol Arch med Wewn* 1995; **94**:228-234.
- 232 **ZHU M, RUAN S, LAN M S.** “Expression of a Novel Zinc-Finger DNA- Binding Protein,

IA-1, Is Associated with Differentiation of rat AR42J Cells" *Nutr Clin*. 1948.

- 233 ZOLI A, ALTOMONTE L, CARICCHIO R, GALOSSA A, MIRONE L, RUFFINI MP, MAGARO M.** "Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha" *Clin Rheumatol*. 1998;**17**:378-382.

ADENDA

- 234 AYAZ M, TURAN B.** "Selenium Prevents Diabetes-Induces Alteration in (Zn 2+) i and metallothionein level of Rat Heart via restoration of cell redox Cycle" *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Oct. Ankara University Turkey.
- 235 AYDIN E, CUMURCU T, OZUGURLU F, OZYURT H, SAHINOGLU S, MENDIL D, HASDEMIR E.** "Levels of iron, zinc and copper in aqueous humor, lens and serum in nondiabetic and diabetic patients: their relation to cataract." *Biol Trace Elem Res*. 2005;**108(1-3)**:33-42.
- 236 BIDECI A, CAMURDAN MO, CINAZ P, DURSUN H, DEMIREL F.** "Serum zinc, insulin-like growth factor I and Insulin Like growth factor binding protein 3 levels in children with type 1 diabetes mellitus" *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Oct;**18(10)**:1007-11.
- 237 DOCHERTY JP, SACK DA, ROFFMAN M, FINCH M, KOMOROSKI JR.** "A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving" *J Psychiatr Pract*. 2005 Sep;**11(5)**:302-14.
- 238 FARVID MS, JALALI M, SIASSI F, HOSSINI M.** "Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes" *Diabetes Care*. 2005. Oct;**28(10)**:2458-64.
- 239 FUHR JP Jr, HE H, GOLDFARB N, NASH DB.** "Use of chromium picolinate and biotin in the management of type 2 diabetes: an economic analysis". *Dis Manag*. 2005 Aug;**8(4)**:265-275.
- 240 GUERRERO ROMERO F, RODRIGUEZ-MORAN M.** "Complementary therapies for

- diabetes: the case for chromium, magnesium, and antioxidants" *Arch Med Res*. 2005 May-Jun;36(3):250-7.
- 241 GUOLI CHEN, PIND LUI. GURUPRASAS R, PATTAR, LIXUAN TACKETT, PADMA BHONAGIRI, ANDREWS B, STRAWBRIDGE, AND JEFFREY S. ELMENDORF.**"chromium Activates Glut4 Trafficking and Enhances Insulin-Stimulated Glucose Transport in 3T3-L1 Adipocytes via Cholesterol-dependent mechanism" *Molecular Endocrinology*. 2005;10:1210.
- 242 HAASE H, MARET W.** "Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants". *Biometals*. 2005 Aug;18(4):333-8.
- 243 LINN CC, HUANG JF, TSAI LY, HUANG YL.** "Selenium, iron, Cooper, and zinc levels and cooper to Zinc ratios in serum of Patients at different Stages of viral hepatic Diseases". *Biol Trace Elem Res*. 2006 Jan;109(1):15-24.
- 244 LIU YM, WANG H, HAN JT, CHANG HC, PENG QL.** "Determination of fourteen trace elements in chinese traditional medecines by atomic absorption spectrometry." *Guang Pu Xue Yu guang Pu Fen Xi*. 2005 Sep;25(9):1510-3.
- 245 MARET W.** "Zinc coordination environements in proteins determine zinc functions" *J Trace Elem Med Biol*. 2005;19(1):7-12.
- 246 Mc CARTY MF.**" Chromium picolinate may favorably influence the vascular risk associated with smoking by combating cortisol-induced insulin-resistance" *Med Hypotheses*. 2005;64(6)1220-4.
- 247 MITA Y, ISHIHARA K, FUKUCHI Y, FUKUYA Y, YASUMOTO K.** "Supplementation with chromium picolinate recovers renal cr concentration and improves carbohydrate metabolism and renal function in type 2 diabetic mice". *Biol Trace Elem Res*. 2005;105(1-3):229-48.
- 248 NARENDHIRAKANNAN RT, SUBRAMANIAN S, KANDASWAMY M.** "Mineral content of some medicinal plants used in the treatment of diabetes mellitus". *Biol Trace Elem Res*. 2005 Feb;103(2):109-15.

- 249 PUNGPAPONG S, SCOLAPIO JS, WOODWARD TA, WALLACE MB, RAIMONDO M.** "Is zinc concentration in pancreatic fluid a marker for pancreatic diseases?". *JOP*. 2005 Sep 10;6(5):425-30.
- 250 RAJASEKARAN S, SIVAGNANAM K, SUBRAMANIAM S.** "Mineral contents of Aloe vera Leaf Gel and their Role on streptozotocin-Induced Diabetic Rats" *Biol Trace Elem Res*. 2005;108(1-3):185-96.
- 251 SAKURAI H, ADACHY.** "The pharmacology of insulinomimetic effect of zinc complexes". *Biometals*. Aug 2005;18(4):319-23.
- 252 SHARARAFETDINOV Kh Kh, MESHCHERIAKOVA, PLOTNIKOVA OA, MAZO VK, GMOSHINSKII IV, NECHAEVA SV.** "Effect of food diet supplements with chromium on the clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients" *Vopr Pitan*. 2004;73(5):17-20.
- 253 SONG Y, WANG J, LI XK, CAI L.** "Zinc and the diabetic heart" *Biometals*. 2005 Aug;18(4):325-32.
- 254 TURGUT S, KAPTANOGLU B, TURGUT C, EMMUNGIL G, GENE O.** "Effects of Cadmium and zinc on Plasma Levels of Growth Hormone, Insulin-like Growth Factor I, and Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 3". *Biol Trace Elem Res*. 2005;108(1-3):197-204.
- 255 VALKO M, MORRIS H, CRONIN MT.** "Metals toxicity and oxidative stress". *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208.
- 256 WANG H, KRUSZEWSKI A, BRAUTIGAN DL.** "Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase". *Biochemistry*. 2005 Jun 7;44(22):8167-75.