

Monografia

“Crómio e Diabetes”

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da
Universidade do Porto

Andreia Coelho Lopes Domingues
2000/2001

Índice



Págs.

Resumo

1. Introdução	-----	1
2. O Crómio	-----	3
2.1. Diferentes Formas	-----	3
2.2. Fontes Alimentares e Ingestão	-----	4
2.3. Absorção, Transporte, Distribuição e Excreção	-----	7
2.4. Mecanismos de Acção	-----	8
3. O Crómio e a Diabetes	-----	13
3.1. Os Primeiros Estudos	-----	13
3.2. Factor de Tolerância à Glicose e Picolinato de Crómio	----	14
3.3. Deficiência de Crómio e Efeitos	-----	15
3.4. Suplementação de Crómio e Efeitos	-----	19
3.4.1. Crómio, Insulino-Resistência e Intolerância à Glicose	--	22
3.4.2. Crómio e Diabetes Mellitus Tipo 1	-----	24
3.4.3. Crómio e Diabetes Mellitus Tipo 2	-----	25
3.4.4. Crómio e Diabetes Gestacional	-----	30
3.4.5. Crómio e Diabetes Secundária à Corticoterapia	---	32
4. Análise Crítica	-----	34
5. Conclusões	-----	36

Bibliografia Citada

RESUMO

O crómio é um metal, que existe em vários estados de oxidação, sendo o estado trivalente (Cr^{3+}), um dos mais frequentes e o que se encontra presente nos alimentos (1). É, portanto, apenas o crómio trivalente que será abordado.

Pode encontrar-se na forma de compostos inorgânicos, como o cloreto de crómio e na forma de compostos orgânicos, como o picolinato de crómio. Ambos os tipos se encontram nos alimentos, contudo, são os compostos orgânicos os que apresentam a maior biodisponibilidade. O crómio encontra-se, em elevadas quantidades, em alimentos como a levedura de cerveja, as ostras, o fígado e as batatas (2,3).

Não existe nenhuma RDA (Recommended Dietary Allowance) para o crómio, contudo foi estabelecida uma estimativa da dose diária segura e adequada (ESADDI). Estima-se que a ingestão habitual de crómio, nos Estados Unidos, é de $28 \pm 1 \mu\text{g} / \text{dia}$ e $33 \pm 1 \mu\text{g} / \text{dia}$, em mulheres e homens saudáveis, respectivamente. Pensa-se que esta ingestão é idêntica no resto do mundo, sendo, também, inferior ao limite inferior das ESADDI, ou seja, provavelmente, inadequada (3, 4, 5, 6, 7).

Pouco se sabe ainda, relativamente, ao metabolismo do crómio no organismo. Sabe-se que vários factores influenciam a sua absorção. Os oxalatos, a deficiência em ferro e zinco e a diabetes aumentam a sua absorção, ao contrário dos fitatos e do avançar da idade (1, 2).

Após absorvido parece ser transportado, principalmente, pela transferrina e distribuído em compartimentos com diferentes *turnovers*. A média das suas concentrações séricas, varia entre os 0.1 e os $0.3 \mu\text{g} / \text{L}$, em indivíduos normais (1, 2, 3, 8).

A excreção urinária é a sua maior forma de excreção e esta aumenta em situações que desencadeiam *stress* no organismo (1, 2, 3).

Foi no final dos anos 50, que pela primeira vez se estabeleceu, em animais, uma relação entre o crómio e o metabolismo dos hidratos de carbono (9). No entanto, apenas em 1977, foi considerado um oligoelemento essencial, quando doentes submetidos a nutrição parentérica total, a longo prazo, mostraram anormalidades no metabolismo da glicose, que reverteram após a suplementação com crómio (10).

A partir da relação estabelecida, muitos foram os estudos realizados, sobre a fisiologia da deficiência e os efeitos da suplementação, na tentativa de se estabelecer uma relação entre o crómio e a diabetes. No entanto, poucos são ainda os estudos relativos ao seu modo de acção. Apenas recentemente, foi proposto um mecanismo de acção para o crómio, na forma de cromodulina (substância de baixo peso molecular ligada ao crómio). Parece que a cromodulina se liga ao receptor da insulina, e na sua presença, estimula a actividade tirosina-cínase do receptor da insulina, aumentando a sua sensibilidade nas células alvo (8, 11).

Este trabalho, é no fundo, uma revisão dos estudos efectuados, que propuseram uma relação do crómio com a diabetes.

Contudo, a inexistência de técnicas que avaliem, fidedignamente, as concentrações de crómio e as suas reservas totais no organismo, limitaram a obtenção de resultados conclusivos, por parte dos estudos realizados. De forma que, dados os resultados controversos, a relação do crómio com a diabetes não está claramente definida (8).

1. INTRODUÇÃO

É provável que a prevalência mundial de Diabetes Mellitus duplique, entre 1994 e 2010, para mais de 240 milhões de pessoas (12, 13). Alterações do estilo de vida, nomeadamente a redução da actividade física e o crescente aumento dos açúcares simples e das gorduras na alimentação, estão provavelmente na base do aumento da incidência de Diabetes. Os açúcares simples e as gorduras são pobres nos oligoelementos crómio, cobre, manganésio, selénio, vanádio e zinco. Destes, o que está mais limitado na alimentação e um dos que mostra ter efeitos na diabetes é o crómio (12, 14).

Foi no final dos anos 50, que pela primeira vez se demonstrou, em ratos, a provável relação do crómio na manutenção da tolerância normal à glicose (9, 12, 15). Contudo, apenas foi considerado um oligoelemento essencial em 1977, quando doentes sujeitos a nutrição parentérica total, mostraram anormalidades no metabolismo da glicose, que foram revertidas pela suplementação de crómio (2, 10).

A partir da elucidação sobre o papel essencial do crómio, têm resultado inúmeros estudos sobre a fisiologia da deficiência de crómio e dos efeitos da suplementação. Apenas desde há 5 anos, se iniciaram os estudos relativos à elucidação do potencial papel do crómio no metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos, a um nível molecular. Poucos são, ainda, os estudos relativos à estrutura, função e modo de acção da forma biologicamente activa do crómio. A dificuldade reside na química e nas reduzidas concentrações dessa forma activa no organismo. Os níveis de crómio nos tecidos e nos fluídos orgânicos são tão

baixos que as pesquisas analíticas antes de 1980 não são fidedignas porque apenas o crómio vindo por contaminação das amostras era detectado (8).

A compreensão do metabolismo do crómio tem sido tão pouca, que não existe nenhum método fidedigno para diagnosticar a deficiência de crómio e, portanto, não é possível determinar o estado de crómio de um indivíduo. Como resultado, os estudos sobre os efeitos da suplementação de crómio em indivíduos saudáveis ou em diabéticos, têm sido inconclusivos (8).

2. O CRÓMIO

2.1. Diferentes Formas

O crómio é um metal que existe em vários estados de oxidação, variando entre o Cr^{2+} e o Cr^{6+} . Os estados de oxidação mais estáveis são o crómio trivalente (Cr^{3+}) e o crómio hexavalente (Cr^{6+}) (1).

O crómio trivalente é a sua forma mais estável, e pode encontrar-se na forma de compostos inorgânicos altamente solúveis, como é o cloreto de crómio (CrCl_3), ou de compostos inorgânicos insolúveis como é o óxido de crómio (Cr_2O_3) ou, ainda, na forma de complexos com ligandos orgânicos (1, 3).

O crómio hexavalente é um agente muito oxidante, que existe na forma de compostos muito solúveis como o cromato e o dicromato de sódio (Na_2CrO_4 e NaHCrO_4 , respectivamente) e potássio (K_2CrO_4 e KHCrO_4 , respectivamente). Estes compostos são facilmente reduzidos ao estado trivalente (1).

Ao contrário da forma trivalente, esta última não forma complexos e é muito tóxica, devido às suas propriedades oxidantes. O crómio hexavalente é o responsável pela toxicidade da exposição industrial ao metal (1). Existe, actualmente, uma vasta utilização industrial dos compostos de crómio, nomeadamente, na produção de aço, e outras ligas metálicas, conservação da madeira, curtimento de peles, inibição da corrosão de metais e em tintas e pigmentos (16). A exposição ao metal a curto prazo, no local de trabalho, pode resultar em asma e bronquite e a exposição a longo prazo, em cancro de pele e do sistema respiratório (1, 17).

2.2. Fontes Alimentares e Ingestão

O crómio está largamente distribuído nos solos, na quantidade aproximada de 250 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de solo. As plantas contêm entre 100 a 500 μg de crómio/ Kg e os alimentos entre 20 e 590 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ (1).

Apenas o crómio trivalente se encontra nos alimentos e como tal, será apenas este estado de oxidação que será abordado.

O crómio é encontrado nos alimentos na forma de compostos orgânicos (os que tem maior biodisponibilidade) e inorgânicos, no entanto, não é possível distingui-los (2, 3). É difícil avaliar seguramente o conteúdo de crómio nos alimentos; as análises realizadas até 1980 devem ser revistas com precaução, uma vez que as determinações eram influenciadas pela contaminação e por problemas analíticos (2).

Alimentos como a levedura de cerveja, ostras, fígado e batatas têm elevadas concentrações de crómio. Recentes investigações, identificaram certas variedades de cevada, cultivada na Mesopotâmia, também, como ricas fontes de crómio (3, 18). Quantidades intermédias encontram-se no pescado, nos cereais integrais, nos queijos, nas carnes e no farelo. Os lacticínios, frutos, vegetais, cereais refinados e o açúcar refinado apresentam reduzidas quantidades (2).

A levedura de cerveja, composto por um complexo de crómio, apresenta uma grande biodisponibilidade. A biodisponibilidade do crómio no fígado, queijo e gérmen de trigo é, também, relativamente alta (3).

A ingestão habitual de crómio, nos Estados Unidos, é cerca de 28 +/- 1 $\mu\text{g}/\text{dia}$ em mulheres saudáveis e de 33 +/- 1 $\mu\text{g}/\text{dia}$ em homens saudáveis (4, 19). Resultados semelhantes a estes, têm sido observados em todo o mundo (19, 20).

Estimou-se, também, que a ingestão habitual de crianças alimentadas exclusivamente, com leite materno, é de 0.13 μg de Cr/dia e a ingestão de crómio de mulheres em fase de lactação é de 41 μg /dia (21).

Dadas as limitações técnicas na avaliação do estado de crómio, é difícil quantificar as suas necessidades. Como tal, não existe nenhuma recomendação alimentar aprovada (RDA: *Recommended Dietary Allowance*) para este oligoelemento (3, 5). Contudo, o *Food and Nutrition Board* do *National Research Council* dos Estados Unidos, estabeleceu uma estimativa da ingestão alimentar diária segura e adequada (ESADDI: *Estimated Safe and Adequate Daily Dietary Intake*) para o crómio (5, 6, 7) (tabela 1).

Idade (anos)	Crómio (μg)
0 - 0.5	10 - 40
0.5 - 1	20 - 60
1 - 3	20 - 80
4 - 6	30 - 120
7 - 10	50 - 200
+11	50 - 200
Adultos	50 - 200

Tabela 1: ESADDI: *Estimated Safe and Adequate Daily Dietary Intakes* (22)

Posto isto, pode dizer-se que a ingestão habitual, em adultos e em crianças alimentadas ao peito, está abaixo do limite inferior da ingestão estimada como segura e adequada, de acordo com as ESADDI.

Foi também estabelecida uma ingestão adequada (AI: *Adequate Intake*) de crómio, que traduz o valor da ingestão recomendada, baseada em observações ou aproximações determinadas experimentalmente, ou em estimativas da ingestão por um grupo de indivíduos saudáveis, que se assume estar adequada (23) (tabela 2).

Grupo	Idade (anos)	Crómio ($\mu\text{g}/\text{dia}$)
Crianças	0 - 0.5	0.2
	0.6 - 1	5.5
	1 - 3	11
	4 - 8	15
Homens	9 - 13	25
	14 - 18	35
	19 - 30	35
	31 - 50	35
	51 - 70	30
	+70	30
Mulheres	9 - 13	21
	14 - 18	24
	19 - 30	25
	31 - 50	25
	51 - 70	20
	+70	20
Gravidez	≤ 18	29
	19 - 30	30
	31 - 50	30
Lactação	≤ 18	44
	19 - 30	45
	31 - 50	45

Tabela 2: AI: Adequate Intakes (23)

A adição de crómio trivalente a células de animais em cultura, mostrou uma acção mutagénica, num reduzido número de estudos. Estes estudos, *in vitro*, que foram examinados com base nas recomendações da EPA (Environmental Protection Agency), não podem ser interpretados como evidências significativas de carcinogenicidade (1, 24).

A EPA, nos Estados Unidos, tem revisto todos os dados relevantes acerca da toxicidade do crómio e calculou a sua dose de referência, "uma estimativa da exposição diária pela população humana, incluindo os subgrupos sensíveis, que provavelmente não tem um apreciável risco de efeitos nocivos, durante a vida". Assim, a dose de referência para o Cr^{3+} é de 70 000 μg , ou seja 350 vezes o limite superior das ESADDI! Deste modo, conclui-se que o crómio tem uma grande margem de segurança (6).

Não existem dados ou observações credíveis que tenham mostrado efeitos adversos no Homem, relativos ao crómio trivalente. Os dados, de observações em animais, também sugerem que a administração oral desta forma de crómio é muito pouco tóxica (6).

2.3. Absorção, Transporte, Distribuição e Excreção

A absorção dos compostos inorgânicos de crómio (como o CrCl_3) é reduzida, talvez menos de 2%. Os compostos orgânicos são melhor absorvidos: cerca de 2.8% do picolinato de crómio é absorvido e entre 10 a 25% do crómio existente na levedura é absorvido (1).

São vários os factores que influenciam a absorção de crómio. A ingestão de oxalatos, a deficiência de ferro e zinco e a diabetes aumentam a absorção do oligoelemento, ao contrário dos fitatos e do avançar da idade (1, 2).

Os mecanismos de absorção e de transporte do crómio são ainda incertos. *In vivo*, a administração ou a injeção de crómio em mamíferos, resultou no aparecimento de iões crómio ligados à transferrina (proteína transportadora de ferro) (8). A albumina parece assumir também esse papel, quando a transferrina se encontra saturada (2, 8). As α e β globulinas e as lipoproteínas, também se podem ligar ao crómio (2).

O crómio absorvido é distribuído em compartimentos que têm um *turnover* rápido (tempo médio de 0.5 a 12 horas), médio (tempo médio de 1 a 14 dias) e lento (tempo médio de 3 a 12 meses). Parece que o fígado, o baço, os tecidos moles e o osso apresentam estes 3 compartimentos (1).

Estudos em animais, indicam que o crómio se encontra distribuído, em grande extensão, pelo organismo, mas que a maior parte se localiza nos rins, baço e pâncreas (3, 25).

As concentrações de crómio declinam com a idade, em todos os tecidos, excepto nos pulmões (3).

A média das concentrações séricas de crómio varia entre 0.1 e 0.3 $\mu\text{g/L}$, em indivíduos normais. Mas, o limite inferior de detecção pelas análises comercialmente disponíveis é de apenas 0.2 $\mu\text{g/L}$ (3).

A excreção urinária é a maior forma de eliminação do crómio no Homem, estima-se ser cerca de 1.8 $\mu\text{g/L}$. No entanto, pequenas quantidades são também excretadas pelo cabelo, suor e bÍlis . A excreção de crómio aumenta com o aumento dos níveis de glicose, com a administração de insulina em diabéticos e em situações que desencadeiem *stress* no organismo (1, 2, 3).

2.4. Mecanismos de Acção

A proposta de um mecanismo de acção para o crómio, parece ter surgido, inicialmente, em 1980, quando se isolou e caracterizou um oligopeptÍdeo ligado ao crómio, denominado substância de baixo peso molecular ligada ao crómio (LMWCr: *low-molecular-weight-chromium-binding substance*) (8).

Esta substância foi recentemente proposta como a potencial forma biologicamente activa do crómio. A LMWCr é constituída pelos aminoácidos glicina, cisteína, ácido glutâmico e ácido aspártico, englobando ainda, 2 ácidos carboxÍlicos. Estudos espectroscÓpicos têm mostrado que esta substância possui um centro multinuclear de 4 iões crómio, que se ligam entre si por ligandos aniÓnicos (provavelmente o óxido e/ou o hidróxido). Esse centro é suportado

pelos grupos carboxilato dos resíduos de aspartato e glutamato do oligopeptídeo (8, 11).

A LMWCr tem um peso molecular de cerca de 1500 Da e, até à data, já foi isolada do fígado de coelho, boi, do colostro de boi e do rim de porco e foi parcialmente purificada do fígado de cão. Parece estar vastamente distribuída nos tecidos (fígado, rim, baço, intestino, testículos e cérebro) e é mantida, principalmente, na sua forma apo (não ligada ao crómio) (8, 11).

Estudos cinéticos sobre a acção da insulina, nos adipócitos de ratos, sugerem que a LMWCr tem uma função intrínseca, no metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos, nas células sensíveis à insulina. Ao contrário de todas as outras formas de crómio observadas até à data, a LMWCr potencia a acção da insulina, permanecendo inalterada, a concentração de insulina, necessária para a obtenção da actividade máxima. Estes estudos indicam que o papel da LMWCr se estabelece após a ligação da insulina ao seu receptor, mas outros estudos relacionados, sugerem que a sua função ocorre antes ou durante o transporte dos hidratos de carbono, estimulado pela insulina. Assim, foi examinado o potencial papel do crómio, como LMWCr, nos eventos de transdução do sinal. Nos últimos 5 anos, têm-se efectuado estudos sobre a activação ou inibição da actividade da fosfatase e da cínase, propondo que a função primária da LMWCr é a activação da actividade tirosina cínase do receptor da insulina, em resposta à insulina, e, também, embora em menor grau a activação da membrana da fosfatase-fosfotirosina. Na ausência de insulina, não se observa a activação da actividade cínase. A adição de anticorpos policlonais, que bloqueiam a ligação da insulina à sub-unidade α do seu receptor, resulta na perda de estimulação atribuída à LMWCr. Pelo contrário, a adição desta substância, ao receptor da insulina isolado

e purificado, na presença de insulina, resulta na estimulação da actividade cínase do receptor. A adição da LMWCr a um fragmento isolado da sub-unidade β do receptor (que contém o sítio activo da cínase, mas não requer a presença de insulina para estimular a sua actividade) resulta, também, num aumento da actividade cínase. Um efeito semelhante na actividade desta enzima foi, também, observado nas membranas dos adipócitos de ratos, com a presença do Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF 1), em vez da insulina. Isto sugere que a LMWCr pode estimular a actividade cínase do receptor da insulina e do seu homólogo IGF I (8, 11, 26).

O crómio é fundamental para a LMWCr estimular a actividade cínase do receptor, portanto, a forma apo (sem crómio) é ineficaz. A ligação do crómio ao oligopeptídeo resulta na total capacidade para estimular o receptor; sendo necessários 4 iões por cada oligopeptídeo. Esta ligação é específica para o crómio, nenhum outro metal de transição, normalmente associado com os sistemas biológicos é eficaz (8, 11).

Com base nestes estudos, o oligopeptídeo tem sido considerado uma parte do mecanismo de acção da insulina (figura 1) (8, 11).

A insulina exerce a sua acção, através da ligação aos seus receptores e, em menor grau, aos receptores IGF 1. Ambos os receptores são membros de uma classe de receptores, denominada proteínas tirosina cínases e expressam-se nos tecidos alvo da insulina (fígado, gordura e músculos) e nos tecidos não alvo (células sanguíneas, cerebrais e gonadais). O receptor é uma glicoproteína, constituída por 2 sub-unidades α e por 2 sub-unidades β , ligadas por pontes dissulfito. As subunidades α , são exclusivamente, extracelulares e contém o sítio de ligação à insulina. As sub-unidades β , são proteínas transmembranares e

possuem a actividade cínase da proteína tirosina, nos seus domínios intracelulares. Um importante avanço sobre a acção da insulina foi a descoberta de que, o receptor da insulina (assim como outros receptores de factores de crescimento) é activado pela proteína tirosina-cínase. As cínases da tirosina são enzimas que catalizam a transferência de grupos fosfato da adenosina trifosfato (ATP) para os resíduos tirosina das proteínas. Após a ligação da insulina ao seu receptor, gera-se um sinal transmembranar pela activação da cínase do receptor e inicia-se uma complexa rede de sinais intracelulares, que culminam na activação e inibição de diferentes processos celulares, responsáveis pelos efeitos fisiológicos da insulina (27).

Na figura 1, está esquematizado o papel do crómio, no mecanismo de acção da insulina. A forma inactiva do receptor da insulina (RI) é convertida na forma activa, pela ligação da insulina à sub-unidade α do seu receptor(I). Isto origina um movimento de crómio do sangue para as células dependentes de insulina, resultando, posteriormente, na ligação do crómio à apoLMWCr (triângulo). Finalmente, a forma holoLMWCr (quadrado) liga-se à sub-unidade β do receptor da insulina, activando a actividade cínase do receptor (8, 11).

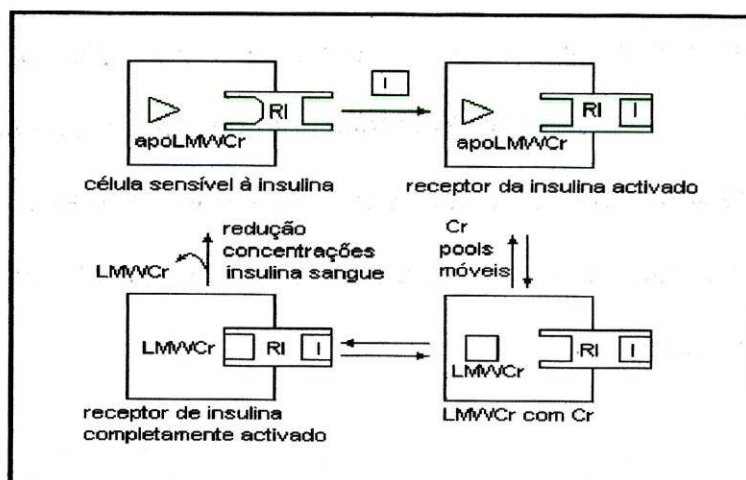


Figura 1: Mecanismo de acção proposto para a LMWCr

A forma apo é incapaz de se ligar ao receptor e activar a actividade da cínase. Quando, as concentrações de insulina descem, a holoLMWCr é libertada das células (8, 11).

Esta acção proposta para a LMWCr é muito semelhante à da calmodulina. A calmodulina é uma pequena proteína, que permanece na sua forma apo, mas em resposta ao fluxo de iões cálcio, liga-se a 4 iões cálcio. Liga-se, posteriormente, a um número de cínases e fosfatases para regular as suas actividades. Dadas as semelhanças entre a calmodulina e a LMWCr, foi proposta para esta última, a designação de cromodulina (11).

Quando os níveis de insulina voltam ao normal e a sinalização do receptor está terminada, os efeitos da cromodulina terminam e pode ser eliminada das células. A perda de cromodulina das células está consistente com o aumento da concentrações urinárias de crómio, após a ingestão de açúcares simples e com a potencial representação da cromodulina, como a maior forma de crómio na urina (8, 11).

A forma pela qual a apocromodulina é substituída é, ainda, desconhecida; provavelmente, o oligopeptídeo é sintetizado como pro-proteína, e depois modificado para dar origem ao oligopeptídeo (como a insulina e pro-insulina). Também, não se conhecem os mecanismos de regulação dos níveis de cromodulina; contudo, a potencial existência de um factor ligado ao crómio, semelhante aos factores que se ligam aos metais para regular a produção de outras metalo-proteínas, parece intrigante como possível mecanismo de regulação da cromodulina (8).

3. O CRÓMIO E A DIABETES

3.1. Os Primeiros Estudos

No final dos anos 50, ratos alimentados com dietas pobres em crómio, evidenciaram uma redução na capacidade de baixar as concentrações de glicose sanguínea. Esta perda de capacidade, foi revertida pela adição de crómio à alimentação dos animais (9, 11).

Noutros estudos, o crómio tem mostrado aumentar a eficácia da acção da insulina, em tecidos do epidídimo de ratos, quando estes estiveram sujeitos, também, a uma alimentação deficiente em crómio (11, 28).

Estas observações foram seguidas por outras realizadas em humanos, que se traduziram na melhoria da tolerância à glicose, após a suplementação com crómio (15, 29). Em 1977, verificou-se o aparecimento de sintomas como o aumento da glicemia, perda de peso, desregulação da condução nervosa e anormalidades no quociente respiratório, em mulheres sujeitas a nutrição parentérica total. Os sintomas de diabetes não foram revertidos após a administração de insulina exógena. Após a adição de 250 µg de crómio, durante 2 semanas, às soluções de nutrição parentérica total, observou-se uma melhoria dos sintomas e uma diminuição das necessidades de insulina (de 45 U/dia para zero). O crómio é, agora, adicionado por rotina às soluções de nutrição parentérica total (10, 30).

Os resultados destes estudos primordiais e de outros, formaram a base para as seguintes hipóteses:

- A redução ligeira da ingestão de crómio contribui para a progressiva desregulação da tolerância à glicose com a idade, típica em várias sociedades industrializadas;
- A deficiência ligeira de crómio pode aumentar o risco de diabetes e, possivelmente, de doença cardiovascular (15).

3.2. Factor de Tolerância à Glicose e Picolinato de Crómio

A primeira substância composta por crómio, proposta como sendo biologicamente activa, foi o factor de tolerância à glicose (FTG) (9, 31). A literatura está repleta de confusões relativamente à definição deste composto.

Como originalmente proposto em 1957, o FTG é uma substância que:

- está envolvida na manutenção da glicose,
- previne e cura a intolerância à glicose, quando fornecida na alimentação ou por sonda gástrica,
- provoca intolerância à glicose, quando se encontra deficiente em ratos (31).

Porque o único componente, em comum encontrado, que demonstrou melhorar a intolerância à glicose foi o ião crómio, a designação de FTG deve ser atribuída ao crómio, apesar, deste interagir com algumas biomoléculas orgânicas, para manifestar a acção da insulina (11).

Na tentativa de descobrir o FTG, a muitas substâncias se tem atribuído essa designação. A primeira dessas foi uma substância parcialmente purificada a partir do rim de porco e da levedura de cerveja (32). Muitos têm sido os estudos

relativos ao material da levedura, de forma que muitas vezes a expressão FTG se refere ao material isolado desse fermento. O FTG da levedura de cerveja é melhor absorvido, do que os simples sais de crómio e, de facto potencia o metabolismo da glicose. Contudo, a análise cinética indica que este não possui intrinsecamente actividade biológica, servindo apenas como fonte para uma melhor absorção de crómio (11).

Propôs-se que o FTG é constituído pelo ião crómio (Cr^{3+}), duas moléculas de ácido nicotínico e os aminoácidos glicina, ácido glutâmico e cisteína (11, 32, 33). A partir daqui, muito tem sido o interesse na síntese de complexos de nicotinato de crómio, alguns dos quais já considerados mesmo suplementos nutricionais (11). A identificação do ácido nicotínico (3-carboxipiridina) estimulou, também, investigações acerca dos complexos de Cr^{3+} com ácidos piridinocarboxílicos, como o ácido picolínico (2-carboxipiridina) e o ácido isonicotínico (4-carboxipiridina). Como resultado, o picolinato de crómio ($\text{Cr}(\text{pic})_3$), uma forma isomérica do ácido nicotínico, é já um suplemento nutricional muito conhecido, estando a ser testado como terapêutico no tratamento dos sintomas da diabetes. Dada a sua grande absorção, o $\text{Cr}(\text{pic})_3$ chegou a ser considerado a forma biologicamente activa do crómio (11, 34).

3.3. Deficiência de Crómio e Efeitos

Como já foi referido, a ingestão estimada de crómio é inferior à estabelecida pela ESADDI, o que pode levar a concluir que vários indivíduos podem sofrer de deficiência de crómio. Contudo, estudos em animais, mostraram que os sinais de deficiência podem levar meses a serem manifestados. Parece

que, no Homem, os sinais e sintomas da deficiência de crómio podem, mesmo, levar décadas a aparecer (35).

De acordo com o modelo proposto para o mecanismo de acção do crómio, um indivíduo que não é deficiente em crómio, não pode esperar beneficiar da sua suplementação. Estudos em indivíduos saudáveis, não demonstraram efeitos benéficos da suplementação em crómio, exactamente, porque não eram deficientes em crómio (11, 36).

Não existe disponível nenhuma forma de diagnosticar a deficiência de crómio (1). E, infelizmente, é difícil estimar seguramente os níveis séricos, uma vez que a média das concentrações se situa entre os 0.1 e os 0.3 $\mu\text{g Cr/L}$, em indivíduos normais e o limite inferior de detecção das análises comercialmente disponíveis, como já foi referido, é de 0.2 $\mu\text{g/L}$. Além disso, o crómio parece estar largamente distribuído no organismo e não existem, também, padrões para avaliar as reservas totais de crómio no organismo (37).

A ingestão alimentar de crómio não reflecte seguramente o seu estado no organismo, porque outros factores influenciam as suas necessidades. Várias situações, como o aumento da ingestão de açúcares simples e gordura, a diabetes, a infecção, a gravidez, a lactação, o exercício violento e o trauma físico podem aumentar as necessidades e/ou as perdas urinárias de crómio e, assim, levar à sua deficiência (19, 30, 38).

A deficiência de crómio pode levar ao descontrolo do metabolismo da glicose e dos lípidos, mas também em casos de deficiência severa ao descontrolo da função nervosa (19, 38, 39). Há quem defenda que a deficiência de crómio pode ser mais um dos factores de predisposição à insulino-resistência, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e arteriosclerose (40).

O aumento da ingestão de crómio em indivíduos com insuficiente ingestão, traduz-se na melhoria da tolerância à glicose, na redução da insulina em circulação, no aumento do número de receptores da insulina, na redução do colesterol total e dos triglicérides e no aumento do colesterol das HDL (35).

Doentes sujeitos a nutrição parentérica total, a longo prazo, e que apresentaram sinais de deficiência severa de crómio (distúrbios nervosos e cerebrais), reverteram este quadro após a suplementação com crómio (41). Contudo, se compararmos os níveis plasmáticos de crómio de estudos anteriores com os níveis correntemente aceites como normais (aproximadamente 0.1 µg/L), os anteriores seriam considerados elevados, pela possível contaminação das soluções não detectada nas técnicas de medição até 1980. Isto sugere a necessidade de mais estudos em doentes sujeitos a nutrição parentérica total e que envolvam uma avaliação fidedigna dos níveis de crómio nos tecidos (1, 8).

A deficiência experimental de crómio tem sido induzida em vários estudos em animais. Evidências clínicas da redução da acção da insulina tem sido comum em todos os modelos de deficiência. Esta redução é manifestada pelo aumento dos níveis de insulina imunorreactiva, intolerância à glicose e anormalidades no perfil lipídico (3, 42).

A insulino-resistência foi induzida, em animais, não só pela ausência de crómio da alimentação, mas pelo aumento dos açúcares simples e das gorduras. Nestes estudos, tentou-se comprovar a hipótese de que a insulino-resistência é uma das características da deficiência de crómio. Nestes animais deficientes em crómio, observaram-se níveis de insulina aumentados, provavelmente para compensar a insulino-resistência periférica. Demonstrou-se, também, que a

insulino- resistência induzida pela alimentação rica em gordura e pobre em crómio foi melhorada pelo crómio (43, 44).

Num estudo, realizado em indivíduos sujeitos à ingestão de diferentes bebidas ricas em hidratos de carbono, concluiu-se que os hidratos de carbono alteram as concentrações de insulina em circulação, alterando, também, as perdas urinárias de crómio. Nos indivíduos que apresentaram os maiores níveis de insulina em circulação, as perdas urinárias de crómio não foram tão grandes. Parece que, os indivíduos com níveis mais elevados de insulina, perdem a capacidade de mobilizar o crómio suficiente para combater o *stress* provocado pelo aumento dos hidratos de carbono. Esta falta de mobilização talvez se deva às insuficientes reservas de crómio, dada a insuficiente ingestão estimada. Pelo contrário, quando existem reservas suficientes de crómio, as necessidades de insulina são menores e os seus níveis médios em circulação diminuem, porque existe crómio suficiente para potenciar a acção da insulina (35).

Posto isto, todas as situações que aumentem as perdas urinárias de crómio podem causar insulino-resistência. Isto porque, tendo em conta a insuficiente ingestão de crómio pela população em geral, as reservas de crómio serão insuficientes para potenciar a acção da insulina.

As perdas urinárias de crómio podem ser usadas como medidas da sua mobilização, partindo do pressuposto de que o crómio não é reabsorvido a nível renal, mas excretado na urina (19).

A diabetes é, provavelmente, uma situação em que as perdas de crómio estão aumentadas. De facto, indivíduos diabéticos têm o metabolismo do crómio alterado, comparativamente com indivíduos controlo não diabéticos,

apresentando uma menor concentração de crómio nos tecidos e uma maior excreção (30).

O grau de *stress* é directamente proporcional à quantidade de crómio perdido na urina. Existe uma correlação directa entre o aumento do cortisol em resposta ao *stress* e a quantidade de crómio excretado (19). Num estudo realizado, em que um dos objectivos foi determinar se o *stress* da corticoterapia aumentava as perdas de crómio, essa associação foi demonstrada. Partindo do princípio que a ingestão de crómio na população em geral é insuficiente, provavelmente, a terapêutica com corticosteróides pode levar à deficiência de crómio e estar, em parte, na origem do aparecimento subsequente da diabetes (19).

Além do aumento da ingestão de açúcares simples e gorduras e da corticoterapia, outras situações que potenciem *stress* no organismo, como a diabetes, a infecção, a gravidez, a lactação, o exercício violento e o trauma físico podem predispor um indivíduo à deficiência de crómio, por aumentarem a sua excreção, e à consequente alteração do metabolismo da glicose e dos lípidos (19, 38).

3.4. Suplementação em Crómio e Efeitos

A estimada baixa ingestão de crómio pela população em geral, gerou interesse no que se refere aos efeitos benéficos da suplementação de crómio (36).

Na revisão de estudos sobre suplementação em crómio (tabela 3), 23 destes estudos realizaram-se em indivíduos sem diabetes. Destes, 18 estudos mostraram melhorias nas concentrações de lípidos, glicose e insulina. Os

restantes 5 estudos não demonstraram qualquer efeito da suplementação de crómio em indivíduos não diabéticos. Estes foram pequenos estudos – 67 doentes no total de estudos - e, além disso, nenhum dos que mostraram resultados negativos utilizou o picolinato de crómio ($\text{Cr}(\text{pic})_3$) como suplemento (34).

Estão ainda identificados, na tabela 3, 16 estudos de suplementação com crómio em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Destes, 13 mostraram uma melhoria significativa nas concentrações de glicose, insulina e lípidos, e incluíram um total de 502 doentes. Os restantes 3 estudos (com um total de 55 doentes) não encontraram nenhum efeito (34).

Os quatro tipos de suplementos de crómio disponíveis são: picolinato de crómio, nicotinato de crómio, crómio da levedura, cloreto de crómio. Os três primeiros são formas orgânicas e são melhor absorvidas do que o crómio inorgânico. As formas de picolinato são, geralmente, consideradas como as de melhor absorção (45).

O tipo de suplemento de crómio, assim como a dose utilizada, podem ser importantes na interpretação dos resultados obtidos, nos estudos da tabela 3. Os estudos com resultados negativos (5 estudos em não diabéticos e 3 em diabéticos) usaram: cloreto de crómio (5 estudos), nicotinato de crómio (2 estudos) e crómio da levedura (1 estudo). Em nenhum destes estudos, que demonstraram resultados negativos, foi utilizado o picolinato de crómio (34).

A absorção e utilização do crómio, a partir dos suplementos pode ser influenciada pela forma química do crómio ingerido. Estudos em ratos alimentados com sais inorgânicos como o cloreto de crómio, ou com complexos de compostos orgânicos como o nicotinato ou o picolinato de crómio, demonstraram uma maior absorção/retenção e acumulação de crómio nos

tecidos, por parte destes últimos complexos (46). Talvez esta, seja uma possível justificação para os resultados negativos obtidos nos estudos da tabela 3.

Também, o reduzido número de indivíduos em estudo, diabéticos e não diabéticos, não permite detectar diferenças significativas (34).

Apenas num dos estudos de suplementação revistos, é que foi avaliado o crómio sérico; foram usadas técnicas modernas e foi tido cuidado na tentativa de evitar possíveis contaminações. Este estudo, não encontrou uma relação entre as alterações de crómio sérico e a melhoria da tolerância à glicose (34).

Também, nenhum dos estudos revistos, encontrou qualquer efeito nocivo em consequência da suplementação em crómio (34).

Diabetes Mellitus	Referências	Nº Indivíduos	Tipo e Dose de Suplemento ($\mu\text{g/d}$)	Duração	Efeitos Significativos
Não	Hopkins e col	12	CrCl_3 , 250	1 d	\uparrow TG
Não	Levine e col	10	CrCl_3 , 150	12-16 sem	\uparrow TG
Não	Carter e col	9	CrCl_3 , 250	1-4 d	Nenhum
Não	Gurson e col	15	CrCl_3 , 50	1-6 sem	\uparrow TG
Não	Riales e Albrink	14	CrCl_3 , 200	12 sem	\uparrow HDL
Não	Anderson e col	76	CrCl_3 , 200	12 sem	Variáveis
Não	Offenbacher e Pi-Sunyer	8	CrCl_3 , 300	10 sem	Nenhum
Não	Potter e col	5	CrCl_3 , 200	5 sem	\uparrow função céls. β
Não	Martinez e col	85	CrCl_3 , 200	10 sem	\uparrow TG
Não	Bourn e col	47	CrCl_3 , 200	10 sem	\uparrow HDL
Não	Urberg e Zimmel	16	CrCl_3 , 200, niacina	4 sem	\uparrow TG
Não	Urberg e col	2	CrCl_3 , 200, niacina	52 sem	\downarrow col.
Não	Wang e col	10	CrCl_3 , 50	12 sem	\downarrow col., \downarrow LDL
Não	Press e col	28	Cr pic, 200	6 sem	\downarrow col., \downarrow LDL
Não	Lefavi e col	34	Cr nic, 2-800	8 sem	\downarrow col.
Não	Anderson e col	17	CrCl_3 , 200	8 sem	\uparrow TG
Não	Roebach e col	63	Cr B.A., 600	8 sem	\uparrow HDL
Sim	Roebach e col	63	Cr B.A., 600	8 sem	\uparrow HDL
Sim	Glinsman e Mertz	6	CrCl_3 , 180-1000	< 20 sem	\uparrow TG em 3dos 6
Não	Glinsman e Mertz	10	CrCl_3 , 180-1000	1-50 sem	Nenhum
Não	Offenbacher e Pi-Sunyer	8	Cr lev., 11	8 sem	\uparrow TG, \downarrow col.
Sim	Offenbacher e Pi-Sunyer	8	Cr lev., 11	8 sem	\uparrow TG, \downarrow ins.
Não	Abraham e col	51	CrCl_3 , 250	28-64 sem	\uparrow HDL, \downarrow Tg.
Sim	Abraham e col	25	CrCl_3 , 250	28-64 sem	\uparrow HDL, \downarrow Tg
Não	Uusitupa e col	26	Cr lev., 160	24 sem	Nenhum
Sim	Uusitupa e col	10	CrCl_3 , 200	6 sem	\downarrow ins.(60 min.)

Não	Wilson e Gondy	26	Cr pic, 220	14 sem	↓ ins.
Não	Thomas e Gropper	14	Cr nic, 200	14 sem	Nenhum
Sim	Sherman e col	7	CrCl ₃ , 50	16 sem	Nenhum
Sim	Nath e col	12	Redução Cr, 500	8 sem	↑TG, ↓ ins, ↓col
Sim	Rabinowitz	43	CrCl ₃ , 150	16 sem	Nenhum
Sim	Mossop	26	CrCl ₃ , 600	16-32 sem	↓ glicose jejum
Sim	Elias e col	6	Cr lev., 21	2 sem	↓ glicose jejum
Sim	Evans	11	Cr pic, 200	6 sem	↓ HbA _{1c} , ↓LDL
Sim	Lee e Reasner	28	Cr pic, 200	8 sem	↓ Tg
Sim	Ravina	162	Cr pic, 200	10 d	↓ glicose, ↓ ins.
Sim	Thomas e Gropper	5	Cr nic, 200	8 sem	Nenhum
Sim	Anderson e col	185	Cr pic, 200-1000	16 sem	↓ HbA _{1c} , ↓ col
Sim	Fox e Sabovic	1	Cr pic, 600	1 sem	↓ HbA _{1c}
Sim	Jeejeebhoy e col	1	CrCl ₃ , 200	1 sem	Reversão da DM
Sim	Freund e col	1	CrCl ₃ , 100	1 sem	Reversão da DM
Sim	Brown e col	1	CrCl ₃ , 200	1 sem	Reversão da DM
Gest.	Jovanovic-Peterson e col	8	Cr pic, 1-600	3-10 sem	↓ glicose

(TG, tolerância à glicose; céls, células; col, colesterol; Tg, triacilglicerol; ins, insulina; HbA_{1c}, hemoglobina glicosilada; DM, diabetes mellitus; pic, picolinato; nic, nicotinato; B.A., biologicamente activo; ferm, fermento)

Tabela 3: Resumo dos estudos com suplementação de crómio (34).

Embora exista razão para optimismo, o papel da suplementação de crómio no tratamento da diabetes não está seguramente comprovado (3).

A suplementação de crómio para uma variedade de indicações tem atraído muito a opinião pública. Aproximadamente 10 milhões de americanos tomam suplementos de crómio, o que o torna, depois do cálcio, o suplemento mineral mais vendido, nos Estados Unidos. As evidências científicas para os benefícios da suplementação de crómio, não defendem alguns dos argumentos usados para a venda deste suplemento (47).

3.4.1. Crómio, Insulino-Resistência e Intolerância à Glicose

O primeiro sinal detectável de resistência à insulina é o aumento da sua concentração em circulação. Este aumento é explicado pelo facto de o organismo ter de compensar a ineficácia da acção da insulina, aumentando a sua produção e libertação pelo pâncreas (12).

Está, também, estabelecido que a perda de peso e o aumento da actividade física podem aumentar a sensibilidade à insulina, mas essa eficácia a longo prazo é muito reduzida (12).

Melhorar a intolerância à glicose com níveis semelhantes ou mais baixos de insulina, tem sido demonstrado em mais de 10 estudos que envolveram a suplementação de crómio, em indivíduos com vários graus de intolerância à glicose (12).

Num desses estudos, foi demonstrado o efeito da suplementação de 1000 $\mu\text{g Cr}(\text{pic})_3/\text{dia}$, na sensibilidade à insulina de indivíduos obesos com história familiar de diabetes tipo 2 (48). As alterações no conteúdo de gordura, da área abdominal, não foram significativas. O aumento da sensibilidade à insulina, sem alterações significativas da gordura corporal, implica o efeito directo do crómio nos efeitos da acção da insulina no tecido muscular (12, 48). Esta conclusão, permite comprovar o mecanismo de acção do crómio, referido anteriormente.

Alguns dos estudos mencionados anteriormente, a propósito dos efeitos da deficiência de crómio (43, 44), demonstraram, também, que a indução da deficiência do oligoelemento em animais (através de dietas pobres em crómio e ricas em açúcares simples ou gorduras), se traduzia na diminuição da sensibilidade à insulina e no conseqüente aumento das suas concentrações e que este quadro era revertido pela suplementação de crómio, na forma de CrCl_3 (44).

Apesar dos resultados positivos obtidos na maioria dos estudos, alguns demonstraram, também, resultados negativos. Se o crómio é aceite como um nutriente essencial e não como um fármaco, o seu efeito aparente, assim como o de outros nutrientes essenciais, depende do estado nutricional dos indivíduos em estudo. Apenas se observam melhorias de uma função se a causa da

disfunção tiver sido consequência da deficiência do nutrimento. Embora a intolerância à glicose possa ser uma consequência da deficiência de crómio, existem muitos outros factores que podem ser os potenciais causadores. Como não existem testes específicos disponíveis para diagnosticar o estado de crómio, nos estudos que demonstraram resultados negativos, a deficiência de crómio poderia não ser a causa da intolerância à glicose, o que justificaria a não melhoria da intolerância à glicose pelo crómio (15).

Parece que, também, o grau de melhoria na resposta ao crómio depende do grau de intolerância. Quanto maior a severidade da deficiência de crómio, maior o grau de intolerância e portanto, as melhorias subsequentes tornam-se clinicamente mais importantes (15).

3.4.2. Crómio e Diabetes Mellitus tipo 1

Se na diabetes tipo 1 ocorre uma perda da secreção de insulina, pela destruição das células β pancreáticas e se o mecanismo de acção proposto para o crómio se relaciona com a acção da insulina, aparentemente o crómio não interfere neste tipo de diabetes (27).

A maior parte dos estudos que envolveram a suplementação com crómio em indivíduos com diabetes, dizem respeito à diabetes tipo 2. Mas existem alguns pequenos estudos que, também tentaram relacionar o crómio com a diabetes mellitus tipo 1 (12).

A absorção e a excreção urinária de crómio em pessoas insulino-dependentes é cerca do dobro, relativamente aos indivíduos controlo ou aos diabéticos tipo 2. Os diabéticos tipo 1 apresentam, também, concentrações menores de crómio no cabelo e nos tecidos. Parece que os mecanismos de

A absorção e a excreção urinária de crómio em pessoas insulino-dependentes é cerca do dobro, relativamente aos indivíduos controlo ou aos diabéticos tipo 2. Os diabéticos tipo 1 apresentam, também, concentrações menores de crómio no cabelo e nos tecidos. Parece que os mecanismos de control dos indivíduos com diabetes tipo 1, necessitam de maiores quantidades de crómio, o que se reflecte pela maior absorção (12).

A suplementação com crómio inorgânico, em ratos com diabetes induzida geneticamente, não mostrou ter efeitos significativos na glicose, insulina e lípidos, enquanto a administração da forma com maior biodisponibilidade, levou a melhorias significativas nessas variáveis (12).

Um dos estudos mais convincentes, envolveu a suplementação de 200 μg $\text{Cr}(\text{pic})_3/\text{dia}$ a diabéticos tipo 1. Os diabéticos tipo 1 suplementados reduziram em cerca de 30% as suas doses de insulina e 10 dias após a suplementação apresentaram menores variações glicémicas. 71% destes indivíduos responderam positivamente à suplementação de crómio (49).

Outro estudo, que utilizou doses superiores (200 μg 3 vezes /dia), mas com a mesma forma de suplemento ($\text{Cr}(\text{pic})_3$), demonstrou uma redução significativa da hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) de diabéticos tipo 1, após 3 meses de suplementação (50).

Contudo, mais estudos, caso-controlo duplamente cegos, são necessários para substanciar o papel do crómio na diabetes tipo 1 (12).

3.4.3. Crómio e Diabetes Mellitus Tipo 2

Na diabetes mellitus tipo 2, pelo menos dois defeitos fisiopatológicos estão presentes: a redução da capacidade da insulina actuar nos tecidos periféricos, para estimular o metabolismo da glicose ou inibir a libertação de glicose hepática (insulino-resistência) e a incapacidade do pâncreas endócrino compensar totalmente a resistência à insulina (deficiência relativa de insulina) (27). Na diabetes tipo 2 têm sido descritas anormalidades na ligação do receptor da insulina, na activação da cínase, na activação da síntese do glicogénio e na translocação do transportador da glicose (GLUT 4, que é expresso sobretudo, nas células sensíveis à insulina) (27, 51).

De acordo com o proposto mecanismo de acção para a cromodulina, se a diabetes tipo 2 estiver subjacente a uma anormalidade na activação da cínase, pode eventualmente melhorar com a suplementação de crómio, uma vez que este, como cromodulina, pode estimular a actividade da cínase.

Os primeiros estudos caso-controlo, melhor desenhados, que relacionaram a suplementação de crómio com a diabetes tipo 2, demonstraram resultados negativos (52, 53, 54). Um desses realizou-se durante 6 semanas com a suplementação de 200 μg CrCl_3 /dia a 10 diabéticos tipo 2. Observou-se um grande aumento da excreção urinária de crómio, uma ligeira diminuição das concentrações de insulina e não se observou qualquer efeito na tolerância à glicose, no perfil lipídico e no peso. Este estudo foi, provavelmente, influenciado pelo uso de diuréticos ou β -bloqueantes por 7 dos 10 diabéticos (52).

Noutro destes estudos, a suplementação com 250 μg CrCl_3 /dia a 25 doentes com diabetes tipo 2 não mostrou alterações na glicemia de jejum, contudo, demonstrou alguns efeitos benéficos nas concentrações dos lípidos (53).

Pelo contrário, noutros estudos, embora não tão bem desenhados, por não apresentarem grupo controlo, foram demonstrados alguns efeitos positivos (55, 56, 57). A falta de grupo controlo destes estudos limitou as suas interpretações (47).

Dé entre os estudos primordiais, melhor desenhados, os resultados foram negativos na melhoria da glicemia. Contudo, outras respostas como a redução dos lípidos e da insulina, foram observadas, em estudos caso-controlo, mas também, em estudos sem grupo controlo e incapazes de seleccionar os indivíduos de acordo com o estado de crómio. Estes deixam em aberto a possibilidade desses efeitos serem levados em consideração (47).

Mais recentemente, vários estudos de suplementação com CrCl_3 com doses de 400 μg / dia ou mais, têm demonstrado efeitos benéficos em diabéticos tipo 2 e quase todos os estudos que utilizaram uma forma mais biodisponível, $\text{Cr}(\text{pic})_3$ demonstraram resultados positivos (12, 30, 37, 49).

No 56º Encontro Anual da *American Diabetes Association* (ADA) foi demonstrada uma melhoria do controlo glicémico, por parte de uma população chinesa de 180 diabéticos tipo 2, após terem sido submetidos a uma suplementação de 200 e 1000 μg de $\text{Cr}(\text{pic})_3$ /dia (3, 30).

Este foi um estudo caso-controlo randomizado, teve a duração de 4 meses e dividiu a população em estudo em 3 grupos: placebo, suplementação com 100 μg $\text{Cr}(\text{pic})_3$ 2 vezes /dia, suplementação com 500 μg $\text{Cr}(\text{pic})_3$ 2 vezes /dia. Foram observados resultados positivos na glicemia, concentração de insulina, HbA_{1c} e colesterol total. A glicemia reduziu logo após 2 meses de suplementação, apenas no grupo com a maior dose, reduzindo após os 4 meses em ambos os grupos suplementados. A concentrações de insulina reduziram em ambos os grupos

suplementados após os 2 e os 4 meses. A HbA_{1c} desceu nos 2 grupos, após 4 meses de suplementação e a redução mais significativa foi observada no grupo submetido à maior dose. O colesterol total baixou apenas no grupo com a dose mais elevada, após os 4 meses de suplementação (30).

Estes efeitos no controlo metabólico foram estatística e clinicamente significativos. A ingestão de crómio dos indivíduos em estudo não foi avaliada, mas, a ingestão alimentar de crómio, também, não reflecte seguramente o seu estado, porque vários factores o alteram. Além disso, não existem métodos para predizer o estado de crómio, portanto, a não avaliação da ingestão de crómio não deve ser considerada uma limitação do estudo (30).

Algumas das razões para a discrepância de resultados, noutros estudos, podem dizer respeito às quantidades e tipos de crómio usados. Neste estudo, usou-se o Cr(pic)₃, mais biodisponível que o CrCl₃, contudo, outros estudos mostraram resultados positivos, também, com CrCl₃, portanto parece que a forma biologicamente activa não é o Cr(pic)₃, mas o próprio crómio. Neste estudo, usaram-se, também, maiores doses do que na maioria dos estudos prévios. Quantidades de 200 µg demonstraram não ser suficientes para a obtenção dos melhores resultados (30).

O mecanismo de acção proposto para o crómio é a potenciação da acção da insulina. Na presença de crómio biodisponível, são necessárias menores quantidades de insulina. A suplementação de crómio aumenta o número de receptores da insulina, aumentando a ligação da insulina às células (30).

Noutro estudo, muito recentemente realizado, tentou-se avaliar o efeito da suplementação de crómio na sensibilidade à insulina, num pequeno grupo de diabéticos tipo 2, recém diagnosticados, controlados apenas com alimentação. A

suplementação foi de 400 $\mu\text{g Cr}(\text{pic})_3/\text{dia}$, durante 12 semanas. A utilização de glicose foi melhorada em 60 %, a resistência à insulina, também, foi melhorada após 6 semanas de suplementação; quer a utilização de glicose, quer a insulino-resistência voltaram aos valores iniciais após a paragem da suplementação. Não se observaram alterações significativas no peso, glicemia em jejum e HbA_{1c} . Os níveis plasmáticos de crómio atingiram o pico às 12 semanas de suplementação, foram diminuindo após a paragem da suplementação, contudo, 4 semanas após a paragem, os níveis de crómio plasmáticos eram ainda superiores aos anteriores à suplementação (58).

A suplementação, neste estudo, não resultou em efeitos no controlo glicémico. Talvez, algum efeito tivesse sido observado com um aumento da duração do estudo ou das doses utilizadas. De qualquer forma, a resistência à insulina foi melhorada nos diabéticos em estudo. Este estudo sugere que o crómio pode ter um efeito benéfico em diabéticos tipo 2, ao melhorar a sensibilidade à insulina (58), indo ao encontro do mecanismo de acção proposto.

Além dos efeitos na sensibilidade à insulina, o crómio demonstrou também, noutros estudos, ter outros efeitos benéficos. Num estudo transversal de caso-controlo duplamente cego, a suplementação com 200 $\mu\text{g Cr}(\text{pic})_3$, durante 2 meses, reduziu os níveis de triglicérideos numa população hispânica de diabéticos tipo 2. Neste estudo, contudo, não se observaram alterações no controlo glicémico, nem no colesterol HDL e LDL (37). No entanto, outros estudos mostraram efeitos benéficos no restante perfil lipídico (59).

Pelo contrário, outros não conseguiram provar a influência do crómio nem no metabolismo lipídico, nem na glicémia (53).

A obtenção de resultados positivos nas variáveis glicose e insulina, em resposta ao crómio, normalmente, ocorrem após poucas semanas ou em menos tempo. Por outro lado, para se observarem efeitos no perfil lipídico é necessário mais tempo (12). Num estudo que envolveu a suplementação com 250 μg CrCl_3 a 25 doentes com diabetes e arteriosclerose, melhorias nas HDL e nos triglicéridos levaram mais de 6 meses a serem observadas (53). O reduzido tempo de suplementação pode ser uma possível justificação para os resultados negativos no perfil lipídico de alguns estudos.

A revisão de todos estes estudos, leva a pensar que é necessário estudar, com urgência:

- índices do estado de crómio (para estratificar doentes, comparar populações, avaliar a confiança e diferenças entre os efeitos de substituição e farmacológicos),
- hipóteses relativas às acções metabólicas do crómio na redução da glicemia,
- grandes ensaios clínicos em populações diabéticas ocidentais e
- mais estudos realizados por investigadores independentes que estabeleçam a forma, quantidade e duração da suplementação em crómio, necessárias para a obtenção da máxima resposta em diabéticos (30, 47).

3.4.4. Crómio e Diabetes Gestacional

A gravidez é um estado de insulino-resistência; se o pâncreas não conseguir aumentar a produção de insulina e/ou aumentar a sua eficiência para compensar o aumento das necessidades de insulina durante a gravidez, pode dar origem à diabetes gestacional (12).

O stress associado à gravidez pode não alterar, apenas, o metabolismo da glicose e insulina, mas também, pode estar associado com a depleção das reservas de crómio. As concentrações de crómio de mulheres múltíparas têm mostrado ser, significativamente, mais baixas do que de uníparas e repetidas gravidezes com intervalos de apenas 4 anos levaram à redução das concentrações de crómio no cabelo (12).

Parece que, não só a gestação pode levar à depleção de crómio, mas esta pode tornar-se maior se a diabetes gestacional estiver associada. Num estudo, tentou-se comparar o conteúdo de crómio do cabelo entre mulheres com diabetes gestacional e mulheres com tolerância normal à glicose durante a gravidez. Concluiu-se que as mulheres com diabetes gestacional apresentaram menores quantidades de crómio no cabelo (60).

Tentou-se, também, determinar se reduzidas concentrações de crómio plasmático, estão associadas a alterações nas concentrações de glicose, insulina e lípidos, durante a gravidez, em mulheres com anormal tolerância à glicose (34). Não se verificaram alterações em nenhuma das seguintes variáveis: glicose, insulina, lípidos, insulino-resistência e função das células β . De acordo com este estudo, parece que o crómio plasmático, durante a gravidez, não se relaciona com intolerância à glicose, resistência à insulina e lípidos séricos. As concentrações plasmáticas de crómio podem, contudo, não reflectir, seguramente, as reservas de crómio nos tecidos. São necessários métodos que avaliem as reservas de crómio, para permitirem a realização de mais estudos (34).

Noutro estudo, realizado em ratos em gestação, aos quais se induziu a diabetes por estreptozotocina, a depleção de crómio não afectou as glicemias da

progenitora, contudo, reduziu as concentrações do receptor da insulina IGF-II do feto (61).

Apesar dos anteriores resultados, parece que a suplementação de crómio pode, contudo, trazer benefícios na diabetes gestacional. Num estudo realizado em 30 mulheres com diabetes gestacional (20-24 semanas de gestação), divididas em 3 grupos e suplementadas com 0; 4 e 8 $\mu\text{g Cr(pic)}_3$ /Kg de peso, durante 8 semanas, foram observadas melhorias na intolerância à glicose e na hiperglicemia. Os maiores efeitos foram demonstrados com as maiores doses de suplementação. Os autores deste estudo concluíram, então, que o Cr(pic)_3 pode ser uma terapia acessória, quando as estratégias alimentares não são suficientes para atingir a normoglicemia, em mulheres com diabetes gestacional (62).

3.4.5. Crómio e Diabetes Secundária à Corticoterapia

Os glicocorticóides são, frequentemente, administrados como agentes anti-inflamatórios no tratamento de doenças crónicas comuns como a asma, alergias, artrites e são, também, administrados no pós transplante de órgãos (12).

A corticoterapia origina, frequentemente, intolerância à glicose e diabetes. Quando a diabetes se prolonga por mais de 1 semana, após a paragem da administração de corticosteróides, conclui-se, que esta está estabelecida e que necessita de tratamento.

A diabetes induzida por esteróides é mais predominante naqueles que apresentam intolerância à glicose ou diabetes, antes da corticoterapia. Contudo, demonstrou-se, também, que a diabetes aparece mesmo naqueles que não apresentam, previamente, alterações no metabolismo da glicose. Os valores plasmáticos, em jejum, de glicose, insulina e peptídeo-C foram progressiva e

Tendo em conta que, o crómio melhora a sensibilidade à insulina e que o *stress*, que altera os níveis de glicose, se associa com o aumento das perdas de crómio, este pode estar envolvido na prevenção e regulação da diabetes induzida por corticoterapia (12).

Num estudo recente, determinou-se se o *stress* da corticoterapia aumentava as perdas urinárias de crómio e se a diabetes secundária aos corticosteróides revertia após a suplementação com crómio (19). De facto, após a corticoterapia, aumentaram as perdas de crómio urinário. Se, na realidade, a ingestão de crómio for insuficiente, a deficiência de crómio e as suas consequências podem vir a estar presentes nestes doentes. Se assim fosse, provavelmente, a suplementação com crómio, nestes doentes, conseguia reverter esse quadro.

De facto, a suplementação com 200 µg Cr(pic)₃ 3 vezes /dia, conseguiu recuperar a diabetes, secundária à corticoterapia, em 38 de 41 doentes estudados. A manutenção da dose diária de 200µg, foi suficiente para manter, posteriormente, as glicemias nos valores normais. As doses da medicação usada, para controlar a diabetes, foram também reduzidas nos doentes suplementados (19).

A suplementação com crómio pode, então, ter particular importância em doentes tratados com corticosteróides. São, contudo, necessários mais estudos para confirmar estas especulações (12, 19).

4. ANÁLISE CRÍTICA

Como se pôde observar, a relação crómio e diabetes não é, ainda, um ponto assente. Quando se fala do crómio, falam-se apenas de hipóteses. Se, de facto, alguns estudos foram de encontro com o proposto mecanismo de acção do crómio (estimulação da actividade tirosina-cínase do receptor da insulina, aumentando a sua sensibilidade), outros, contudo, não o conseguiram.

Na minha opinião, não vale a pena a realização de mais estudos, sem previamente se ter conhecimento dos factores imprescindíveis, que permitam a obtenção de resultados credíveis. É necessário tornar as suposições reais e para tal, antes de se avançar para mais estudos, é urgente e necessária a criação de técnicas que permitam avaliar fidedignamente as concentrações de crómio e de técnicas que avaliem as reservas orgânicas de crómio. Só, desta forma, o conhecimento acerca do metabolismo do crómio pode ser esclarecido, e só, desta forma, se podem conhecer as necessidades em crómio de um indivíduo. Defendo, também, que as necessidades em crómio devem, posteriormente, ser confrontadas com a ingestão do oligoelemento. Assim, nos estudos realizados considero, fundamental, avaliar, também, a ingestão de crómio da população a ser estudada.

Com as informações obtidas, relativas ao metabolismo do crómio e ao seu estado nutricional é possível detectarem-se estados de deficiência de crómio, e portanto, a partir daí avaliar as consequências da deficiência e os efeitos da suplementação. Sendo o crómio um oligoelemento essencial, a suplementação, só tem razão de ser quando a sua deficiência está presente. Será, ainda, possível identificar as situações que podem alterar o metabolismo do crómio e predispor

um indivíduo à sua deficiência e realizar posteriormente, estudos que avaliem o efeito da suplementação nesses subgrupos deficientes em crómio. De acordo com os estudos revistos, provavelmente, esses subgrupos serão aqueles que se encontram em situações de *stress* fisiológico.

Para além destas lacunas, nas técnicas existentes e nas que deveriam existir, outros factores podem, também, ter contribuído para a obtenção de resultados controversos. Os estudos realizados, divergiram muito no que referiu ao tipo e quantidade de suplementos utilizados e ao período de duração da suplementação.

Se existem formas de crómio com maior biodisponibilidade do que outras, não se pode comparar resultados que usaram diferentes formas de suplementos. Os resultados dos estudos que usaram as formas com maior biodisponibilidade, foram positivos, num maior número de estudos comparativamente, com os que usaram as formas menos biodisponíveis.

Também, as quantidades das doses de suplementação divergiram muito. Nalguns estudos, que utilizaram doses maiores e menores do suplemento, os melhores resultados observaram-se nos grupos com a maior dose de suplemento. Há que tentar estabelecer a dose correcta de suplementação, que permita a obtenção dos efeitos máximos, tendo em conta, que provavelmente, determinados subgrupos poderão ter necessidades aumentadas (por exemplo, talvez os diabéticos tipo 1).

Relativamente à duração do período de suplementação, esta mostrou-se, particularmente importante, na obtenção dos resultados relacionados com o perfil lipídico. Estudos que queiram encontrar uma relação do crómio com o metabolismo lipídico, têm na minha opinião de estabelecer maiores períodos de

suplementação, para demonstrarem resultados. Portanto, a ausência de efeitos em alguns estudos, podem justificar-se pelo incorrecto tempo de suplementação.

A meu ver, é no "limar" de todos estes aspectos referidos, que se encontra a chave do problema, que é a inconsistência dos resultados obtidos!

5. CONCLUSÃO

Após a revisão do tema "Crómio e Diabetes", na realidade, o que se pode concluir é que os estudos que conseguiram efeitos benéficos da suplementação com crómio, foram quase sempre refutados por outros, que não demonstraram qualquer efeito.

De acordo com as divergências de resultados, a *American Diabetes Association* (ADA), não recomenda a suplementação de crómio em diabéticos, até posteriores ensaios estarem concluídos. A posição da ADA, sobre o crómio, diz o seguinte: "a única circunstância conhecida, na qual a suplementação de crómio teve qualquer efeito benéfico no controlo glicémico, foi para os indivíduos deficientes em crómio, como resultado da nutrição parentérica total, a longo prazo. Além disso, parece que a maioria das pessoas com diabetes não apresentam deficiência de crómio e, por conseguinte, a suplementação não tem qualquer benefício conhecido" (64).

Com tudo isto, a grande conclusão é que, de facto, é urgente a criação de técnicas que permitam avaliar fidedignamente as concentrações de crómio e de técnicas que avaliem as reservas orgânicas de crómio. Só desta forma, estudos posteriores, poderão chegar a resultados mais conclusivos.

Bibliografia Citada

1. Jeejeebhoy KN et al. The role of chromium in nutrition and therapeutics and as a potencial toxin. *Nutr Rev* 1999; 57 (11):329-335.
2. Anderson JB. Minerals. In: Mahan LK, Escott-Stump S. *Krause's Food Nutrition & Diet Theraphy*. 10th ed. USA: W B Saunders Company; 2000. p. 144-145.
3. Finney LS, Gonzalez-Campoy JM et al. Dietary chromium and diabetes: is there a relationship?. *Clinical Diabetes* 1997 Jan-Feb; 15 (1). Disponível em: <http://diabetes.org/clinicaldiabetes/v15mlj-f97//pg6.htm>
4. Anderson RA, Kozlovsky AS. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1177-1183.
5. Food and Nutrition Board. *Recommended Dietary Allowances*. Washington D.C.: National Academy Press; 1989.
6. Hathcock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 427-427.
7. Food and Nutrition Board. *Recommended dietary allowances*. Washington D.C.: National Academy Press; 1980.
8. Vincent JB. The biochemistry of chromium. *J Nutr* 2000; 130: 715-718.
9. Schwarz K, Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem biophys* 1959; 85: 292-295.
10. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliiss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance and neuropathy reversed by chromium supplementation in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977; 30: 531-538.
11. Vincent JB. Quest for the molecular mechanism of chromium action and its relationship to diabetes. *Nutr Rev* 2000; 58 (3 Pt 1): 67-72.
12. Anderson RA. Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2000; 26 (1): 22-27.
13. McCarty P, Zimmet P. Diabetes 94 to 2000: global estimate and projections. *Diabetes Care* 1997; 20: 1785-1790.
14. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Col Nutr* 1998; 17: 548-555.
15. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *J Nutr* 1993; 123: 626-633
16. Avaliação do risco de exposição ao crómio. Disponível em: <http://correio.ff.ul.pt/~toxi/investigação/cromio.shtml>
17. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the eváluation of carcinogenic risks in humans. Chromim, nickel and welding. *World Health Organization* 1990;49: 19-527.
18. Mahdi GS. Barley as high-chromium food. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 749.
19. Ravina A, Slezak L, Mirsky N, Bryden NA, Anderson RA. Reversal of corticosteroid-induced diabetes mellitus with supplemental chromium. *Diabet Med* 1999; 16: 164-167.

20. Cauwenberg RV, Hendrix P, Robberecht H, Deestra HA. Daily dietary chromium intake in Belgium, using duplicate portion sampling. *Z Lebensm Unters Forsch* 1996; 203: 203-206.
21. Mohamedshah FY, Moser-Veillon PB, Yamini S, Douglass LW, Anderson RA, Veillon C. Distribution of a stable isotope of chromium (^{53}Cr) in serum, urine, and breast milk in lactating women. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1250-1255.
22. Striffler JS, Law JS, Polansky MM, Bhathena SJ, Anderson RA. Chromium improves insulin response to glucose in rats. *Metabolism* 1995; 44: 1314-1420.
23. Guidelines for meal planning and promotion of wellness. Recommended dietary allowances. In: Nelson JK, Moxness KE, Jensen MD, Gastineau CF, editors. *Mayo Clinic Diet manual. A Handbook of Nutrition Practices*. 7th ed. USA: Mosby; 1994. p. 18-20.
24. Trumbo P, Yates AA, Schlicher S, Poos M. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc* 2001; 101 (3): 294-301.
25. De Flora S, Bagnasco M, Serra D, Zaccacchi P. Genotoxicity of chromium compounds. A review. *Mutat Res* 1990; 238: 99-172.
26. Anderson RA, Polansky M. Dietary and metabolite effects on trivalent chromium retention and distribution in rats. *Biol Trace Elem Res* 1995; 50: 97-108.
27. Davis CM, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 1997; 36: 4382-4385.
28. Kahn CR. Glucose homeostasis and insulin action. In: Beckes KL, editor. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1303-1306.
29. Mertz W, Roginski EE, Schwarz K. Effect of trivalent chromium complexes on glucose uptake by epididymal fat tissue of rats. *J Biol Chem* 1961; 236: 318-322.
30. Glinsmann WH, Feldman FJ, Mertz W. Plasma chromium after glucose administration. *Science* 1966; 152: 1243-1245.
31. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997; 46: 1786-1791.
32. Schwarz K, Mertz W. A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3. *Arch Biochem Biophys* 1957; 72: 515-518.
33. Toepfer EW, Mertz W, Polansky MM, et al. Preparation of chromium-containing material of glucose tolerance factor activity from Brewer's yeast extracts and by synthesis. *J Agric Food Chem* 1977; 25: 162-166.
34. Morris BW, Blumsohn A, Mac Neil S, Gray TA. The trace element chromium - a role in glucose homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 989-991.
35. Gunton JE, Hams G, Hitchman R, McElduff A. Serum chromium does not predict glucose tolerance in late pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 99-104.
36. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Reiser S. Urinary chromium excretion and insulinogenic properties of carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 864-868.

36. Lukaski HC. Chromium as a supplement. *Ann Rev Nutr* 1999; 19: 279-301.
37. Lee NA, Reasner CA. Beneficial effect of chromium supplementation on serum triglyceride levels in NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17 (12): 1449-1452.
38. Anderson RA. Stress effects on chromium nutrition of humans and farm animals. In: *Biotechnology in the Feed Industry, Proceedings of Alltech's Tenth Symposium*. Nottingham, UK: University Press; 1994. p. 267-274.
39. Anderson RA. Recent advances in the clinical and biochemical manifestation of chromium deficiency in human and animal nutrition. *J Trace Elem Exptl* 1998; 11: 241-250.
40. Mahdi GS. Chromium deficiency might contribute to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidaemia, and atherosclerosis. *Diabetic Medicine* 1996; 13: 389-391.
41. Anderson RA. Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutr Rev* 1998; 56 (9): 266-270.
42. Mooradian A, Failla M, Hoogwerf B, Maryniuk M, Wylie-Rosett J. Selected vitamins and minerals in diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 464-479.
43. Striffler JS, Polansky MM, Anderson RA. Overproduction of insulin in the chromium-deficient rat. *Metabolism* 1999; 48 (8): 1063-1068.
44. Striffler JS, Polansky MM, Anderson RA. Dietary chromium decreases insulin resistance in rats fed a highfat, mineral imbalanced diet. *Metabolism* 1998; 47 (4): 396-400.
45. Fillmore C, Bartoli L, Bach R, Park Y. Nutrition and dietary supplements. *Phys Med Rehab clin NAM* 1999; 10 (3): 673-703.
46. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA, Milne DB. Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of man. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 954-965.
47. Hellerstein MK. Is chromium supplementation effective in managing type II diabetes?. *Nutr Rev* 1998; 56 (10): 302-306.
48. Cefalu WT, Bell-Farron AD, Stigner J, Wang ZQ, King T, Morgan T et al. Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo. *J Trace Elem Exptl Med* 1999; 12: 71-84.
49. Ravina A, Slezak L, Rubal A, Mirsky N. Clinical use of the trace element chromium (III) in the treatment of diabetes mellitus. *J Trace Elem Exptl Med* 1995; 8: 183-190.
50. Fox GN, Sabovic Z. Chromium picolinate supplementation for diabetes mellitus. *J Fam Pract* 1998; 46: 83-86.
51. Kahn CR. Etiology and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and related disorders. In: Beckes KL, ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. p. 1315-1320.
52. Uusitupa M, Kumpulainen JT, Voutilainen E, et al. Effect of chromium supplementation on glucose tolerance, insulin response and serum lipids in nonsulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 404-410.
53. Abraham AS, Brooks BA, Eylath U. The effects of chromium supplementation on serum glucose and lipids in patients with and without non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1992; 41: 768-771.

54. Sherman L, Glennon JA, Breck WJ, et al. Failure of trivalent chromium to improve hyperglycemia in diabetes mellitus. *Metab Clin Exp* 1968; 17: 439-442.
55. Glinsman WH, Mertz W. Effect of trivalent chromium on glucose tolerance. *Metab Clin Exp* 1966; 15: 510-520.
56. Potter JF, Levine P, Anderson RA, et al. Glucose metabolism in glucose-intolerant older people during chromium supplementation. *Metab Clin Exp* 1985; 34: 199-204.
57. Levine RA, Streeten DHP, Doisy RJ. Effects of oral chromium supplementation on the glucose tolerance of elderly human subjects. *Metab Clin Exp* 1968; 17: 114-125.
58. Morris BW, Kouta S, Robinson R, MacNeil S, Heller S. Chromium supplementation improves insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17 (9): 684-686.
59. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Beneficial effects of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *Diabetes* 1980; 29: 919-925.
60. Aharoni A, Tesler B, Paltieli Y, Dari Z, Sharf M. Hair chromium content of women with gestational diabetes compared with non-diabetic pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 104-107.
61. Spicer MT, Stoecker BJ, Chen T, Spicer LJ. Maternal and fetal insulin-like growth factor system and embryonic survival during pregnancy in rats: interaction between dietary chromium and diabetes. *J Nutr* 1998; 128 (12): 2341-2347.
62. Javanovic L, Gutierrez M, Peterson CM. Chromium supplementation for women with gestational diabetes. *J Trace Elem Exptl Med* 1999; 12: 91-98
63. Pagano G, Bruno A, Cavallo-Perin P, Cesco L, Imbimbo B. Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in healthy subjects. Prednisona, deflazacort and betamethasona. *Arc Intern Med* 1989; 149: 1098-1101
64. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24 (1). Disponível em: <http://diabetes.org/clinicalrecommendations/supplement101/s44.htm>.