FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
DA UNIVERSIDADE DO PORTO

Zinco, Crómio e Diabetes mellitus

Inês Margarida Araújo Soares Costa Tomada Marques

Orientador: Dr. José Pedro de Lima Reis

Porto 1999 / 2000

"A Diabetes Mellitus é um grave e crescente problema de saúde na Europa, um problema de todas as idades e de todos os países. É causa de doenças prolongadas, morte prematura e ameaça para, pelo menos, 10 milhões de europeus."

- extracto da Declaração de St. Vincent - 1989.

ÍNDICE

CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO
BIBLIOTECA
Universidade do
PORTO

ÍNDICE

1. Introdução 1

2. Diabetes mellitus 2

3. Recomendações nutricionais para o controlo da diabetes 4

4. Micronutrientes e Diabetes mellitus 6

5. Zinco e Crómio 8

5.1. Perspectiva histórica 8

5.2. Características Físico-Químicas 9

5.3. Funções Fisiológicas e Bioquímicas 10

5.3.1. Funções no Metabolismo da Insulina e Glicose 12

5.3.1.1. Zinco 12

5.3.1.2. Crómio 14

5.3.2. Funções no Metabolismo Lipídico 15

5.4. Metabolismo do Zinco na Diabetes 16

5.4.1. Absorção 16

5.4.1.1. Factores alimentares que afectam a absorção 18

5.4.2. Transporte e Armazenamento 20

5.4.3. Excreção 22

5.5. Metabolismo do Crómio na Diabetes 25

5.5.1. Absorção 25

5.5.1.1. Factores alimentares que afectam a absorção 26

5.5.2. Transporte e Armazenamento 27

5.5.3. Excreção 28

5.6. Necessidades e Fontes Alimentares..... 29

5.6.1. Zinco..... 29

5.6.2. Crómio..... 31

5.7. Toxicidade..... 35

6. Avaliação do estado nutricional do Zinco e do Crómio..... 36

7. Deficiência e Suplementação na Diabetes..... 39

7.1. Zinco..... 39

7.2. Crómio..... 44

8. Conclusão..... 50

Referências bibliográficas

Anexos

CURSO DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO
BIBLIOTECA
Universidade do
PORTO

1. INTRODUÇÃO

A diabetes é uma doença crónica que atinge vários órgãos e tecidos com consequências devastadoras que lhe conferem alta morbilidade e mortalidade. Actualmente, os factores etiológicos da diabetes são ainda incompletamente compreendidos, mas sabe-se que a alimentação é uma das causas do rápido aumento da incidência desta doença e que é um dos pilares para a sua prevenção e tratamento.

As recomendações nutricionais para o doente diabético, embora tenham sido alvo de várias modificações ao longo do tempo, actualmente não se afastam muito das recomendações para a população em geral, baseando-se na definição de alimentação saudável no que concerne aos macronutrientes.

No que respeita aos micronutrientes, estes têm sido objecto de muitas investigações no campo da diabetes. O crescente interesse da sua relação com esta doença fez com que surgissem inúmeros estudos, muitos deles com resultados controversos, o que tem suscitado muita discussão nesta área.

Sabe-se que a diabetes conduz a alterações no metabolismo dos micronutrientes, e que estes, exercendo efeitos protectores no organismo, previnem o progressivo aparecimento de complicações associadas com esta patologia. Para além disso, determinados elementos, particularmente o zinco e o crómio, são essenciais para o metabolismo glicídico, proteico, lipídico e da insulina, e a sintomatologia da deficiência destes elementos é semelhante à da diabetes, pelo que se suspeita que as alterações verificadas no metabolismo destes minerais possam estar envolvidas na etiologia da diabetes ou serem uma consequência desta patologia.

Nesta revisão bibliográfica procurei reunir toda a informação disponível acerca dos conhecimentos actuais da relação entre a diabetes mellitus e os micronutrientes zinco e crómio, e seu metabolismo, bem como averiguar se os doentes diabéticos podem ou não beneficiar de suplementação para a correcção de eventuais desvios.

2. DIABETES MELLITUS

A Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas, de etiologias múltiplas, caracterizada por uma deficiente secreção de insulina, relativa ou absoluta, a que se podem associar graus variáveis de resistência à insulina, resultando uma hiperglicemia crónica e alterações do metabolismo dos hidratos de carbono, gorduras e proteínas[1,2,3,4,5]. A hiperglicemia crónica é o principal factor etiológico responsável não só pelo quadro sintomático clássico (poliúria, polidipsia, perda de peso e, por vezes, polifagia e visão turva), como também, a longo prazo, pelas lesões, disfunções e falências de vários órgãos e tecidos com consequente aparecimento de complicações tardias, sobretudo vasculares (macro e microangiopatia), que conferem a este síndrome elevada morbilidade e mortalidade[2,3,5,6,7].

Em 1975, calculava-se que a diabetes afectava 30 a 50 milhões de indivíduos em todo o mundo e, em 1995, estimava-se que este número era de 135 milhões. Prevê-se que no ano 2025, o número de diabéticos seja de 300 milhões[7].

A etiologia da diabetes não é completamente compreendida[7], mas sabe-se que estão envolvidos muitos processos patogénicos no desenvolvimento desta doença. Estes vão desde a destruição auto-imune das células β do pâncreas, com consequente défice de insulina, a anomalias que conduzem à resistência à acção desta hormona[3]. A base das anomalias do metabolismo dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos na DM, é a deficiente acção da insulina nos tecidos alvo[3,6].

Existem três formas de fazer o diagnóstico da diabetes: glicemia plasmática em jejum (≥ 126mg/dl), glicemia ao acaso (≥ 200mg/dl, na presença de sintomas) e prova da tolerância à glicose oral (PTGO)[1,2]. Contudo, nem sempre é fácil classificar um determinado tipo ou etiologia da diabetes. A hiperglicemia pode variar, com o tempo, dependendo da extensão do processo patológico subjacente à diabetes. O grau de hiperglicemia reflecte a severidade do processo metabólico que o provoca mais do que a própria natureza ou etiologia da doença[2].

A grande maioria dos casos de diabetes mellitus dividem-se em duas grandes categorias etiopatológicas – Diabetes mellitus tipo 1 e Diabetes mellitus tipo 2[3].

A **diabetes mellitus tipo 1** atinge cerca de 5-10% da população diabética[2,3,8] e é uma doença predominantemente da raça caucasiana[6]. Caracteriza-se pela destruição imuno-mediada, total ou parcial, das células β do pâncreas que conduz à deficiência relativa ou absoluta de insulina[1,2,3,8,9], o que resulta em hiperglicemia, poliúria, polidipsia, alterações hidroelectrolíticas, cetoacidose[1], glicosúria e cetonúria, emagrecimento acentuado, anorexia, fadiga e astenia, modificações do comportamento e visão turva[2]. Os doentes dependem da administração de insulina exógena para prevenir a cetoacidose e morte[1,2]. Embora possa ocorrer em qualquer idade, a maioria dos casos são diagnosticados em indivíduos com menos de 30 anos[1]. A destruição auto-imune das células β tem múltiplos factores de predisposição genéticos[3,4,9], relacionando-se também com factores ambientes[3,9]. Geralmente, a presença de obesidade não é compatível com o diagnóstico[3].

A **diabetes mellitus tipo 2** conta com 90 a 95% dos casos de diabetes diagnosticados[1]. Surge com maior frequência em indivíduos com idade superior a 35 anos, na maioria obesos[2,3,8]. Idade avançada, obesidade, sedentarismo[1,2], história familiar de diabetes, história prévia de diabetes gestacional, alterações da homeostasia da glicose[1], e hábitos alimentares, são alguns dos factores de risco deste tipo de diabetes[4].

Na sua fisiopatologia há uma combinação da resistência à acção da insulina e uma inadequada secreção compensatória de insulina (secreção deficiente de insulina)[1,2,3,9]. Pode existir, durante um longo período de tempo, um grau de hiperglicemia suficiente para provocar alterações patológicas e funcionais em vários tecidos alvo, na ausência de sintomas clínicos[2,3]. A diabetes torna-se franca, com hiperglicemia persistente e sintomas, quando as células β já não são capazes de produzir suficiente insulina para fazer face à insulino-resistência e a valores cada vez mais elevados de glicemia[2,8]. Pode ser controlada só com dieta ou com agentes hipoglicemiantes orais; contudo, muitos diabéticos necessitam de insulina exógena para um controlo glicémico adequado[9].

As complicações da DM podem ser divididas em duas grandes categorias – agudas e crónicas[10]. As complicações agudas estão directamente relacionadas com alterações rápidas do metabolismo. Estas incluem hipoglicemia, hiperglicemia com cetoacidose e coma hiperosmolar hiperglicémico não cetósico[2,3,10], as quais se não forem imediata e convenientemente tratadas podem levar à morte[2].

As complicações crónicas da DM incluem a retinopatia - a maior causa de problemas oculares e cegueira nos países desenvolvidos[7,9]-, nefropatia, neuropatia periférica (com risco de aparecimento de úlceras do pé e necrose com consequente amputação) e neuropatia autonómica, com sintomatologia gastrintestinal, génito-urinária, cardiovascular e disfunção sexual. Os doentes diabéticos têm incidência aumentada de doenças cardiovascular aterosclerótica, vascular periférica e cerebrovascular. Hipertensão arterial, dislipidemia, doença periodontal[3] e osteoporose[9] estão muitas vezes presentes nestes doentes[3].

Os resultados do DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) demonstraram, inequivocamente, que a melhoria do controlo metabólico atrasa o aparecimento e lentifica a progressão das complicações microvasculares na diabetes tipo 1[8,9,11]. A ingestão alimentar é um dos pilares do tratamento da diabetes com o objectivo de normalizar a glicemia, e é fundamental para a utilização segura e eficaz da insulina[8].

3. RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA O CONTROLO DA DIABETES

A terapia nutricional é um componente essencial para o controlo da DM bem sucedido[12]. Os seus objectivos[1,8,12,13] são os seguintes:

- Atingir e manter, dentro dos possíveis, níveis de glicemia quase normais, através do equilíbrio entre ingestão alimentar e insulina (endógena ou exógena) ou antidiabéticos orais, e actividade física;
- Atingir níveis óptimos de lípidos sanguíneos;

- Fornecer as calorias necessárias para atingir ou manter o peso desejável ou ideal para adultos, especialmente nos diabéticos tipo 2, taxas de crescimento e desenvolvimento normais nas crianças e adolescentes, cobrir as necessidades metabólicas aumentadas durante a gravidez e lactação, ou recuperação de situações de catabolismo;
- Prevenir, retardar ou tratar as complicações agudas e crónicas da diabetes;
- Melhorar ou manter um bom estado geral de saúde através duma alimentação adequada.

A noção de que a alimentação interfere, quer como factor desencadeante, quer como factor de controlo da doença, continua a ser uma das pedras basilares no tratamento e prevenção da diabetes. A definição de regime alimentar para os diabéticos tem sofrido várias modificações ao longo do tempo, sendo actualmente, de consenso que o regime alimentar do diabético deve ser o mais próximo possível da definição de alimentação saudável, no que respeita aos macronutrientes. Quanto aos micronutrientes, se para o indivíduo saudável já existe alguma controvérsia, para os diabéticos a discussão e incertezas são ainda maiores[7].

A restrição da **ingestão calórica** não é necessária para diabéticos tipo 2 com Índice de Massa Corporal (IMC) dentro do intervalo recomendado (18,5 a 25kg/m^2). Aqueles que apresentem sobrecarga ponderal deverão ser encorajados a reduzir a ingestão calórica, uma vez que reduções de peso, mesmo que modestas, melhoram o controlo glicémico e outras anomalias metabólicas. O fornecimento energético adequado é fundamental para permitir o crescimento e desenvolvimento normais em crianças e adolescentes diabéticos, satisfazer as necessidades aumentadas durante a gravidez e lactação, e permitir atingir e manter o peso corporal desejável ou ideal[14].

Actualmente, não existem dados suficientes que suportem a recomendação duma **ingestão proteica** superior ou inferior à da população em geral. Para os doentes diabéticos adultos isto traduz-se numa média de 10-20% do valor calórico total (VCT)[12,13,14,15], de origem animal e vegetal[12,15]. Nos doentes que evidenciem nefropatia incipiente ou estabelecida, o consenso actual, aponta para a prescrição duma ingestão proteica diária de 0,6 a 0,8g/kg de peso corporal[12,14,15,16].

Se o teor proteico contribui com 10-20% do VCT, os restantes 80-90% deverão ser repartidos por lípidos e glícidos[12]. A percentagem calórica de lípidos e de glícidos deve ser individualizada de acordo com os hábitos alimentares, perfis lipídico e glicémico[12,13,15], e peso corporal[12]. A **gordura** total não deverá ultrapassar os 30% do VCT[8,13,14,16,17]. A gordura saturada deve estar limitada a menos de 10% do VCT, bem como a polinsaturada; a gordura monosaturada deverá contribuir com o restante[8,12,13,14,15]. Segundo o *National Cholesterol Education Program*, a ingestão diária de **colesterol** deverá ser inferior a 300mg[8,12,13,14,15,16,17]. O teor de **glícidos** resulta da diferença, após o estabelecimento dos teores proteicos e lipídicos[13]. A quantidade total de hidratos de carbono consumidos é mais importante que a fonte[12,13].

A **sacarose** pode ser incorporada no plano alimentar dos diabéticos, desde que esta e os alimentos que a contenham, sejam substituídos por outros hidratos de carbono e alimentos, e não simplesmente adicionada à dieta[12,13,14,15]. Tal como para a população em geral, a sua ingestão não deverá exceder 10% do VCT[14].

O consumo diário de 20 a 35g de **fibra alimentar** solúvel e insolúvel[12,13], deve ser encorajado dados os seus efeitos na diminuição da resposta glicémica pós-prandial[15] e dos lípidos séricos[12].

Recomenda-se uma ingestão diária de **sódio** inferior a 3000mg. Nos diabéticos com hipertensão arterial ligeira a moderada, o consumo deverá ser inferior a 2400mg, e naqueles com hipertensão arterial grave e nefropatia, menos de 2000mg[12,13].

O doente diabético deve limitar o consumo de **álcool** a 2 bebidas alcoólicas por dia[12,13]. O consumo de álcool sem ingestão de alimentos deve ser abolido, dados os perigos de hipoglicemia induzidos pelo álcool. As calorias fornecidas por estas bebidas deverão ser contabilizadas[12].

4. MICRONUTRIENTES E DIABETES MELLITUS

Apesar de actualmente ser mais enfatizada a relação entre diabetes e macronutrientes, a ingestão de micronutrientes deve também ser de tal forma que permita um nível óptimo de saúde[15].

Os micronutrientes são minerais essenciais para a nutrição humana necessários em pequenas quantidades[7,18,19], geralmente inferiores a 100mg/dia[7,20]. A sua essencialidade deve-se ao facto de uma ingestão insuficiente conduzir a alterações estruturais e bioquímicas reproduzíveis, e a sua suplementação reverter ou prevenir essas alterações[18,21,22]. As deficiências desses elementos produzem múltiplos e diversos sinais clínicos e sintomas específicos[18,22], que advêm da sua ingestão inadequada e/ou diminuição da biodisponibilidade, ou que podem estar relacionadas com diversas patologias que levam à diminuição da absorção, aumento da excreção e/ou utilização excessiva[22].

A diabetes é acompanhada por alterações na absorção dos micronutrientes, sua captação pelas células e excreção, sem relação aparente com o tipo de DM, mas de uma forma dependente da evolução da doença. A maior consequência destas alterações poderá ser o agravamento do balanço oxidativo, com declínio da capacidade para combater os radicais livres de produção endógena[9].

A ingestão alimentar não afecta directamente o estado dos micronutrientes na diabetes mellitus, e as alterações das concentrações dos minerais nos tecidos são aparentemente independentes da hiperfagia que acompanha a doença. Sugeriu-se que estas alterações possam reflectir uma resposta de adaptação ao aumento das necessidades para a gliconeogénese e ureagénese, uma vez que nestes processos estão envolvidas diversas metaloenzimas[23].

Os micronutrientes são constituintes essenciais de muitas enzimas envolvidas na defesa antioxidante a nível intracelular[9,18,24], cofactores duma variedade de processos enzimáticos importantes no metabolismo da glicose e lípidos, e pró-oxidantes catalíticos potentes. A sua deficiência ou excesso pode contribuir para alterações do equilíbrio pró-oxidante/antioxidante, conduzindo ao progressivo aparecimento das complicações tardias da diabetes[9].

Actualmente, a suplementação de minerais no controlo da diabetes, por rotina, parece não se justificar[1,16,25]. Uma vez que a resposta aos suplementos é determinada pelo estado nutricional, é provável que apenas os indivíduos com deficiência de micronutrientes respondam favoravelmente[1].

Para a população em geral com uma alimentação variada, a ingestão inadequada de micronutrientes é rara[25]. Contudo, determinados subgrupos de diabéticos encontram-se em maior

risco de deficiência e podem beneficiar da prescrição de suplementos: doentes com dietas de valor calórico igual ou inferior a 1200kcal, vegetarianos estritos, idosos, grávidas e lactantes[1,7,8,25,26,27], crianças e adolescentes[28], indivíduos que tomam medicamentos que alteram o metabolismo dos micronutrientes[1,7,25,26] e doentes com mau controlo metabólico evidenciado pela glicosúria[1,26]. As perturbações do estado nutricional dos micronutrientes na diabetes é particularmente pronunciada nos doentes com complicações clínicas específicas, como retinopatia, hipertensão e doença macrovascular[29]. Quando a deficiência é diagnosticada através da avaliação clínica ou laboratorial, deve ser feito o aconselhamento duma dieta apropriada e/ou instituída suplementação[25].

As RDA's (*Recommended Dietary Allowances*) são estabelecidas para assegurar a ingestão adequada de nutrientes para indivíduos saudáveis[7,25]. Assim, quando a ingestão alimentar é adequada, geralmente não há necessidade de suplementação na maioria dos doentes diabéticos[12], sendo as suas necessidades nutricionais semelhantes às da população saudável[13]. Contudo, existe uma relação recíproca entre a diabetes e minerais: por um lado, muitos problemas agudos e crónicos relacionados com a doença podem afectar as necessidades e estado nutricional dos minerais, por outro, a diabetes por si pode ser secundária à deficiência dum micronutriente[7,25,30], como o **crómio** (Cr) ou o **zinco** (Zn)[7,25]. Embora tenham sido referidos défices destes elementos em indivíduos diabéticos, existem poucas evidências acerca dos benefícios da sua suplementação a estes doentes[1,8]. Porém, sabe-se que provavelmente as suas necessidades estarão aumentadas[7].

5. ZINCO E CRÓMIO

5.1. Perspectiva histórica

O zinco foi reconhecido como nutriente essencial para plantas em 1869[22,31,32,33] e, em 1934, para animais[33]. Enquanto que só em 1948, é que o crómio foi documentado como um dos constituintes dos tecidos animais e vegetais[34] e, em 1954, surge a primeira indicação de que este teria actividade biológica[35]. Cinco anos depois, identificou-se o crómio trivalente como o componente activo do

Factor de Tolerância à Glicose (FTG), presente na levedura de cerveja, o qual melhorava a intolerância à glicose em ratos alimentados com dietas inadequadas em crómio[35,36].

A deficiência de zinco em humanos foi reconhecida na década de 60, no Médio Oriente, pela observação de rapazes adolescentes que apresentavam atraso de crescimento, hipogonadismo e nanismo[22,33,37]. E é nesta década que surgem as primeiras publicações indicando que o crómio pode melhorar a tolerância à glicose em humanos. Posteriormente, descobriu-se que a suplementação em crómio também diminuía as concentrações séricas de colesterol e normalizava as respostas exacerbadas da insulina a bolus de glicose. Apesar destas observações, o crómio não foi aceite como elemento essencial para o homem até 1977, altura em que se verificou num doente em Nutrição Parentérica Total (NPT) um metabolismo anormal da glicose, o qual era reversível com a suplementação em crómio[34].

Na mesma altura, avanços nas técnicas analíticas tornavam o doseamento do zinco nos alimentos e nos tecidos um procedimento de rotina em muitos laboratórios[38], enquanto que só a partir de 1980, é que os teores de crómio nos alimentos e nos tecidos e fluidos orgânicos, começaram a ser conhecidos[19].

5.2. Características físico-químicas

O zinco existe exclusivamente na forma iónica, como catião divalente[22,31,32,33]. Não tem potencial redox, quer para ser oxidado ou reduzido[22,31], o que em parte explica as suas funções biológicas onde há produção de radicais livres que podem ser prejudiciais[39]. Forma complexos estáveis com aminoácidos, peptídeos, proteínas e nucleotídeos[33], e não é encontrado na natureza na forma livre[32].

O crómio surge na natureza em diferentes estados de valência o que lhe confere diferenças na sua absorção, distribuição tecidular e potencial toxicidade[35]. Os estados de valência mais comuns e estáveis são as formas trivalente (Cr^{3+}) e hexavalente (Cr^{6+}). O Cr^{6+} é um potente agente oxidante que em meio ácido é imediatamente reduzido a Cr^{3+} [35,36,39,40,41]. Devido à sua capacidade oxidativa

os compostos de crómio hexavalente são irritantes e constituem perigo potencial para a saúde[35]. O crómio presente nos alimentos e nos tecidos biológicos encontra-se quase exclusivamente na forma trivalente, uma vez que a hexavalente é rapidamente convertida a trivalente na presença de matéria orgânica[36]; o contrário não se verifica[40].

O zinco e o crómio podem formar complexos com uma grande variedade de agentes, incluindo aqueles que estão presentes nos alimentos, os quais podem aumentar ou impedir a sua absorção e/ou retenção nos tecidos[32,35].

5.3. Funções fisiológicas e bioquímicas

O zinco está envolvido em múltiplas funções catalíticas, estruturais e de regulação, devido à sua presença em numerosas metaloenzimas[31,32,33]. É constituinte de biomembranas, liga-se a vários factores de transcrição, estabiliza alguns complexos hormona-receptor, pensa-se ser necessário para a estabilização do DNA, RNA e ribossomas, e parece ter um papel regulador na polimerização da tubulina[33]. Algumas funções dependentes do zinco são: crescimento, síntese proteica e replicação celular, protecção antioxidante, metabolismo da insulina, maturação sexual, espermatogénese e oogénese, adaptação visual ao escuro, imunidade celular e humoral, regulação do apetite, acuidade gustativa e olfactiva, entre outras[32]. Dadas estas funções, não é surpreendente que um défice deste elemento possa por em causa muitas funções fisiológicas[33].

Foram identificadas, nos tecidos animais e vegetais, mais de 200 metaloenzimas com zinco[24,37,61] (Anexo 1). Estas têm necessidade específica deste elemento como cofactor ou como parte integrante firmemente ligado à estrutura da proteína[32]. Assim, a remoção do zinco afecta a actividade da enzima, sem alterar irreversivelmente a proteína enzimática, e a sua reposição restabelece a sua actividade[33].

Parte da patogenia da deficiência de zinco pode ser atribuída a defeitos nas reacções catalisadas pelas metaloenzimas que o contêm. Por exemplo, o aparecimento da perturbação de adaptação visual ao escuro e de cegueira nocturna nesta deficiência, têm sido atribuídas ao funcionamento deficiente

400282 61060

da desidrogenase do retinol presente na retina, a qual é responsável pela conversão do retinol a retinoaldeído, para a regeneração do pigmento visual (rodopsina) nos bastonetes da retina[22,33].

O zinco é importante para o metabolismo das proteínas, hidratos de carbono, lípidos e ácidos nucleicos, e está envolvido na expressão genética[61]. Desempenha um papel crucial na manutenção da estrutura e integridade das membranas celulares, pelo que o seu défice conduz a uma susceptibilidade aumentada para as lesões oxidativas[7,61].

No que respeita ao crómio trivalente, sabe-se que é um nutriente essencial para o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos, proteínas e ácidos nucleicos[34,36,42,43], bem como para a formação do FTG e metabolismo da insulina[40]. A sua ingestão insuficiente leva a alterações do metabolismo da glicose e dos lípidos[21,25,36], estando também associada ao aumento dos factores de risco da diabetes mellitus tipo 2 e das doenças cardiovasculares[21,36,42,43,44,45].

O crómio tem sido estudado quer como causa, quer como tratamento da diabetes[26]. Foi demonstrado que na presença de deficiência de crómio ocorre alteração da tolerância à glicose[26,46,47], a qual pode ser revertida pela suplementação deste elemento[47]. Diminuição do crescimento corporal e da longevidade, aumento dos níveis séricos de colesterol[46] e diminuição da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina endógena e exógena[26], também têm sido observados nesta deficiência.

A suplementação em crómio a indivíduos com alterações da tolerância à glicose ou diabetes, conduz à melhoria dos níveis de glicose sanguínea, insulina e perfil lipídico[21,43]. Existem referências que a suplementação de Cr conduz ao aumento da massa muscular[21,43,48] com diminuição da percentagem de gordura corporal, conduzindo deste modo à perda de peso; embora este facto seja suportado por estudos realizados em animais, existem outros que apontam para a não existência, ou efeitos benéficos mínimos, da suplementação de Cr na composição corporal[48].

O crómio afecta a sensibilidade das células β, produzindo um aumento efectivo da sensibilidade à insulina[49,50,51]. O mecanismo de acção do crómio parece envolver o aumento da ligação da insulina

ao seu receptor, bem como o aumento do número de receptores[38,42,49,50,51,52,53]. Dados recentes, sugerem que o crómio pode estar envolvido no aumento da fosforilação do receptor da insulina[42,49,50,51,53], aumentando a sensibilidade a esta hormona[53].

A primeira substância com Cr proposta como biologicamente activa foi o FTG, o qual é constituído pelo ácido nicotínico e pelos aminoácidos glicina, cisteína e ácido glutâmico[25,35,54]. Este está envolvido na homeostasia da glicose, ligação da insulina ao seu receptor[25,34,55,56] e na amplificação dos efeitos desta hormona no metabolismo dos glícidos e lípidos[56]. O FTG pode ser encontrado em vários produtos animais mas está presente em grande quantidade na levedura de cerveja, fígado[57,58] e rim[25]. Como ainda não de conseguiu isolar este factor, a sua estrutura mantém-se como ponto de controvérsia e em estudo[35].

Algumas das funções biológicas do crómio conhecidas actualmente são que na sua presença faz com que sejam necessárias menores quantidades de insulina[36]; melhora a tolerância à glicose[8,59], uma vez que regula os níveis de açúcar no sangue[60] promovendo a sua captação para a célula para aí ser oxidado e produzir energia e/ou ser incorporado na gordura ou no glicogénio; regula a incorporação de aminoácidos nas proteínas; regula o metabolismo do colesterol[36] diminuindo o colesterol sérico[8,59]; aumenta as HDL-colesterol[59]; provavelmente estimula a síntese hepática de ácidos gordos e colesterol a partir do acetato[8]; melhora a trigliceridemia[19,59]; estabiliza a estrutura terciária das proteínas e ácidos nucleicos, contribuindo para a sua integridade estrutural; regula a expressão genética[19,35,36]; e, participa na transmissão de mensagens entre células nervosas[60].

5.3.1. Funções no Metabolismo da Insulina e Glicose

5.3.1.1. Zinco

A insulina é uma das principais hormonas do organismo, pois para além de regular a glicemia, tem também um papel importante no metabolismo energético dos glícidos, proteínas e gorduras. Esta hormona controla a absorção, utilização e armazenamento dos nutrientes e de energia pela célula, e afecta determinados processos genéticos incluindo a síntese proteica[62,63].

O zinco é um micronutriente essencial, directamente envolvido na síntese, armazenamento, libertação, integridade de conformação e acção da insulina[7,22,24,26,64,65,66,67], desempenhando um papel fundamental na regulação da produção desta hormona e na utilização da glicose pelo músculo esquelético e células adiposas. Este mineral está também envolvido na síntese e regulação do mecanismo de transdução do sinal do receptor da insulina[66]. A depleção de zinco pode reduzir a actividade imunológica da insulina devido a alterações nos seus determinantes antigénicos[68].

A cristalização da insulina requer a presença de zinco, sendo este um constituinte da insulina armazenada nas vesículas secretoras nas células β do pâncreas[69,70,71]. A hormona apresenta uma estrutura ordenada cristalina envolvendo dois a quatro átomos de zinco[69]. Aquando da exocitose, o complexo zinco/insulina dissolve-se e dissocia-se, libertando-se a insulina e o zinco livre. A detecção do efluxo de zinco pode permitir a monitorização da secreção de insulina, o que é especialmente importante na diabetes tipo 2[72]. Verifica-se uma diminuição da secreção desta hormona e da tolerância à glicose em humanos com ingestão insuficiente de zinco[70].

Alguns autores sugeriram que o zinco pode exercer um efeito semelhante ao da insulina. As propriedades insulino-miméticas atribuídas ao zinco possivelmente são mediadas por uma acção ao nível da tirosina cínase do receptor da insulina[67]. Nos animais suplementados com zinco verifica-se um aumento da ligação da insulina às membranas dos hepatócitos[7,25,65,67], diminuição da degradação desta hormona[7,67] e aumento da lipogénese por um mecanismo complementar da insulina[7,25,65,67].

A deficiência de zinco tem sido associada à intolerância à glicose pela diminuição da secreção da insulina e aumento da resistência tecidular à sua acção[7,8,25,65,67], mas não é claro se o zinco desempenha funções na homeostasia normal da glicose ou na diabetes[8].

Pela observação da diminuição da glicemia e insulina em jejum em ratos obesos suplementados com zinco, concluiu-se que este mineral atenua a hiperglicemia, o que pode estar relacionado com o seu efeito no aumento da actividade da insulina[73].

O efeito do zinco na secreção de insulina é bifásico, isto é, concentrações plasmáticas muito elevadas ou muito reduzidas, alteram a secreção desta hormona[7,25,55]. Assim, para permitir uma

secreção normal de insulina, os níveis de zinco devem ser mantidos constantes[55].

Existem muitas razões para suspeitar que o metabolismo anormal do zinco possa estar implicado na patogenia da diabetes e suas complicações[7,26,64,65,67], pois muitas delas podem estar relacionadas com o aumento dos oxidantes intracelulares e dos radicais livres, relacionados com a diminuição do zinco intracelular e das enzimas antioxidantes dependentes deste mineral. Apesar de tudo, não está determinado o papel do zinco no controlo da diabetes e das suas complicações, bem como na sua prevenção[74].

Demonstrou-se em muitos trabalhos que a deficiência de zinco pode diminuir a resposta da insulina, e que a sua suplementação parece ter efeitos benéficos na homeostasia da glicose. Contudo, não é claro qual o mecanismo de resistência à insulina secundário à depleção de zinco[75].

Estudos *in vitro* dos efeitos da deficiência de zinco na intolerância à glicose confirmam a sua interacção com a sensibilidade à insulina e como modulador da acção desta hormona[7,9].

É necessária maior investigação no que respeita ao mecanismo que leva à alteração do metabolismo do zinco na diabetes, sua actividade antioxidante no receptor da insulina, e influência da suplementação em zinco no metabolismo da glicose na diabetes[33,75].

5.3.1.2. Crómio

O crómio é um nutriente essencial que potencia a acção da insulina, influenciando deste modo o metabolismo glicídico, lipídico e proteico[22,34]. No entanto, ainda não está claramente identificada a natureza química da relação entre o crómio e a insulina [19,35].

A função principal do crómio no metabolismo da glicose e da insulina foi descrita como sendo a manutenção da tolerância normal à glicose através da regulação desta hormona[42,76]. Alterações nos níveis de insulina mobilizam o crómio para o sangue, o qual é posteriormente excretado na urina[76].

Pensa-se que o crómio trivalente potencia a acção da insulina[19,35,36,37,52,57,76,77], possivelmente pela optimização do seu número de receptores, sua interacção com a insulina, ou por ambas as acções[35,37,52,57,77]. O crómio pode estar ainda envolvido em algumas reacções que têm lugar após a activação inicial do receptor da insulina, ou seja, nos acontecimentos biológicos intracelulares a nível

do pós-receptor[52]. Outra hipótese, sugere que o FTG possa contribuir para a formação dum complexo mediador entre a insulina e o seu receptor na célula, mediador esse que facilita a intervenção da insulina nos tecidos[35]. Este elemento pode ainda regular a síntese duma molécula que potencia a acção da insulina[19,34,42], uma vez que parece ter um papel semelhante ao do zinco na regulação da expressão genética[19,35].

O crómio melhora o sistema glicose/insulina em indivíduos com hipoglicemia, hiperglicemia, diabetes e hiperlipidemia, sem efeitos detectáveis em indivíduos saudáveis[49], ou seja, são verificados efeitos benéficos em indivíduos com diferentes níveis de intolerância à glicose[50,51,53].

Na presença de crómio na sua forma biologicamente activa são necessárias menores quantidades de insulina. Na potenciação do metabolismo da glicose, os complexos de crómio biologicamente activo aumentam a actividade da insulina 3 a 8 vezes, ou mais, em presença de baixas concentrações desta hormona[36]. O crómio não substitui a insulina, pelo que se o organismo não a produzir, este terá pouco ou nenhum efeito[36,78].

5.3.2. Funções no Metabolismo Lipídico

A deficiência de crómio parece associar-se a anomalias do perfil lipídico[79], aumentando a probabilidade de doença cardiovascular[24,61].

O crómio tem um papel directo ou indirecto no metabolismo lipídico, possivelmente via acção da insulina[24,37,38,42], o que sugere que este elemento possa ser necessário para a manutenção da acção antilipolítica normal da insulina[53]. Vários estudos centrados na diminuição do risco de doença cardiovascular, apontam o papel do crómio no aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL-colesterol) nos diabéticos[37,61,76,80,81] e da apolipoproteína A[35,80], diminuição dos níveis séricos de colesterol total[61,76], lipoproteínas de baixa densidade (LDL-colesterol) e dos triglicéridos[35]. Embora tenham sido referidos um grande número de efeitos benéficos do crómio no perfil lipídico, os resultados não são constantes de estudo para estudo[35,81].

Demonstrou-se também que a deficiência de zinco pode afectar o metabolismo lipídico. A

redução da utilização da glicose nesta deficiência tem sido relacionada com o aumento da taxa de oxidação lipídica total. Animais com défice de zinco podem ser caracterizados por hipocolesterolemia, provocada pela diminuição das HDL-colesterol, e por uma fracção de HDL enriquecida em apolipoproteína E e pobre em apolipoproteína C[33]. Verificou-se que uma dose farmacológica de zinco (>250mg/dia de zinco elementar) conduzia ao aumento dos níveis de LDL-colesterol e diminuição das HDL-colesterol[25,26].

O efeito da suplementação de Cr sobre a glicose e insulina pode ser verificado em 2 semanas ou menos, enquanto que os efeitos sobre os lípidos sanguíneos podem ser mais demorados[42,53]. Existem referências que não existem quaisquer efeitos da suplementação de crómio sobre os lípidos sanguíneos após 3 meses, mas são observados efeitos significativos 7 a 16 meses depois[42]. Num estudo a suplementação em crómio inorgânico, durante 16 meses, não produziu alterações da glicose plasmática em jejum, mas o aumento das HDL e diminuição das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) verificado em indivíduos diabéticos e saudáveis, sugeriu o potencial papel do crómio na melhoria do perfil lipídico de diabéticos tipo 2, reduzindo assim o risco de complicações aterogénicas[9,47]. Num outro estudo, não se verificaram alterações significativas no controlo glicémico, embora se tenha observado uma melhoria nos valores de triglicéridos[46].

5.4. Metabolismo do Zinco na Diabetes

5.4.1. Absorção

Tal como o para o crómio, os mecanismos de absorção do zinco e os factores que os controlam estão pouco esclarecidos[38]. Sabe-se que a absorção ocorre a todos os níveis do intestino delgado, com diferentes graus de eficiência[32,39], julgando-se ser a nível do jejuno o local de absorção máxima[33,37,39]. O cólon também tem capacidade, embora reduzida, de absorver o zinco[32]. O local exacto de absorção depende da forma de zinco e da presença de determinados constituintes alimentares que podem formar complexos com ele ou influenciar o tempo de trânsito intestinal[22,39].

Verificou-se no rato que o cólon era o local que apresentava os níveis mais elevados de absorção

de zinco[82]. Contudo, quando se comparam estes estudos com estudos realizados em humanos, não existe consenso em relação à região anatómica quantitativamente mais importante na absorção de zinco. Porém, há referências que o cólon não apresenta eficácia suficiente de absorção, embora possa haver uma compensação quando a absorção está diminuída a nível do intestino delgado[39,82].

Tem sido referida uma relação inversa entre a concentração plasmática de zinco e a sua absorção[33], ou seja, o intestino dum indivíduo zinco-suficiente capta este metal com menor eficiência do que o dum indivíduo com deficiência de zinco[31]. Quando a ingestão de zinco aumenta, a fracção de absorção diminui, a excreção intestinal aumenta, enquanto que a excreção urinária permanece constante[37]. Sabe-se que quando a ingestão de zinco é reduzida, a sua absorção pode ser muito eficiente (59-84%)[37,39] e as perdas fecais e urinárias podem diminuir significativamente[37].

No homem existem resultados controversos acerca da relação entre o zinco, secreção e actividade da insulina, e controlo glicémico. A suplementação em zinco não melhora o controlo metabólico na diabetes tipo 2, e foram referidos efeitos deletérios na diabetes tipo 1[67]. Um estudo refere que a suplementação em zinco a diabéticos tipo 2 sem défice de zinco pode agravar a diabetes, pelo que, até que existam métodos suficientemente sensíveis e seguros para avaliar o estado de zinco, a suplementação não deve ser recomendada[68]. Por outro lado, a hiperzincúria e a reduzida absorção de zinco verificada em animais e humanos diabéticos levantou a questão sobre se estes doentes são susceptíveis à deficiência de zinco, e se a sua suplementação deve ser recomendada. Contudo, uma vez que a ingestão excessiva de zinco pode comprometer o metabolismo do cobre, é necessária maior pesquisa neste campo antes de qualquer recomendação[83].

Existe pouca informação acerca dos efeitos da diabetes na absorção de zinco, bem como noutros aspectos do metabolismo e homeostasia deste mineral. Vários investigadores interpretam os resultados dos seus estudos como indicando aumento, diminuição ou a não existência de diferenças no que concerne à absorção do zinco na diabetes[83].

Num estudo em que se pretendia avaliar a absorção do zinco em ratos com diabetes induzida pela estreptozocina (STZ) (modelo experimental de diabetes tipo 1), verificou-se que a hiperfagia

característica da doença, levou ao aumento da ingestão de zinco em relação ao grupo controlo, sem que fossem verificadas diferenças na taxa de retenção de zinco. Constatou-se que a homeostasia era estabelecida nos ratos diabéticos através da combinação entre a redução da absorção e aumento da excreção urinária. Assim, a reduzida absorção de zinco está mais relacionada com a resposta homeostática do que com um defeito relacionado com a doença. Estes efeitos não podem ser generalizados para humanos com diabetes tipo 1, uma vez que a hiperfagia que conduziu ao aumento da ingestão alimentar e, por conseguinte, de zinco, é mínima nos doentes que recebem insulina endógena e apresentam bom controlo glicémico[83].

5.4.1.1. Factores alimentares que afectam a absorção

Uma grande variedade de substâncias orgânicas influenciam a biodisponibilidade do zinco, actuando como ligandos facilitando a sua captação, ou como agentes quelantes, que formando complexos, reduzem a solubilidade e absorção[32,37]; outros minerais, competindo com o zinco para os locais de captação e transportadores, podem levar a uma grande variação na absorção deste elemento[33,37,84]. É importante conhecer estes factores, particularmente os inibidores, para que possam ser dadas melhores recomendações alimentares no sentido de evitar ou limitar as substâncias com estes efeitos[85].

Durante o processo de digestão, pela acção das enzimas digestivas, o zinco alimentar é libertado das matrizes dos alimentos e o zinco endógeno é libertado de vários compostos. Uma vez livre, o zinco pode formar complexos com vários ligandos endógenos e exógenos, como aminoácidos, fosfatos e outros ácidos orgânicos. A histidina, metionina e cisteína, são os aminoácidos de ligação preferenciais. Verificou-se que os complexos Zn-histidina e Zn-metionina são absorvidos com maior eficácia do que o sulfato de zinco[33]. A função destas substâncias é importante para os níveis de absorção[38], dado que a absorção de Zn em jejum, a partir de soluções aquosas, é de 60-80%, enquanto que na presença de alimentos varia de 5 a 40%[31,38].

Uma série de compostos foram sugeridos como promotores da absorção do zinco, estes incluem: aminoácidos (metionina[33], cisteína e histidina)[22,61,66], açúcares (glicose e lactose), proteína da

soja[19], ácido picolínico, ácido cítrico[32,66] e ácido araquidónico[66]. Apenas as duas primeiras classes de compostos têm possível significado fisiológico[32]. A baixa ingestão de ferro também promove o aumento da absorção de zinco[22]. Alguns autores referem que o ácido ascórbico e a lactose não têm influência na biodisponibilidade do zinco[32].

O teor proteico duma refeição está positivamente correlacionado com a absorção e a uma maior biodisponibilidade de zinco[85]. As carnes, fígado, ovos e mariscos são considerados boas fontes de zinco devido à relativa ausência de compostos que inibem a sua absorção e à presença de determinados aminoácidos que aumentam a solubilidade deste mineral[33]. Peptídeos com cisteína e outros aminoácidos libertados durante a digestão das proteínas animais, e ácidos orgânicos (cítrico, láctico, butírico, acético e fórmico) produzidos durante a fermentação, aumentam a absorção de zinco possivelmente pela formação de ligandos solúveis com este metal ou pela prevenção da formação do complexo insolúvel do zinco com o fitato[85,86].

Os factores alimentares que inibem a absorção do zinco incluem substâncias de ligação e agentes que formam complexos, como os fitatos, fibra alimentar, oxalatos e polifenóis (taninos). Os alimentos de origem vegetal, como os produtos à base de soja, cereais integrais e legumes, vegetais folhosos, chá e café, contêm as substâncias inibidoras acima mencionadas[31,39]. Dietas baseadas em cereais integrais ou em legumes apresentam maior risco de fornecimento inadequado de zinco, uma vez que menos de 15% é absorvido[37].

A presença de ácido fítico nos alimentos de origem vegetal explica, pelo menos em parte, a baixa disponibilidade de zinco nestes alimentos[33]. Os grupos fosfato presentes neste composto formam complexos insolúveis com catiões, como o zinco, inibindo a sua absorção[19,85].

A fermentação do pão integral diminui o teor de ácido fítico e aumenta significativamente a absorção do zinco, o que faz supor que a fibra alimentar tem pouco ou nenhum efeito na disponibilidade deste elemento[33,85]. A fermentação microbiana e outros processamentos alimentares, como os tratamentos enzimáticos, activam as fitases, as quais degradando o fitato, aumentam substancialmente a disponibilidade do zinco[33,37,86]. O processamento térmico e, em menor extensão,

a moagem são processamentos não enzimáticos que reduzem o teor de ácido fítico nos alimentos[86].

O aumento da absorção do zinco alimentar é considerado apenas como consequência da diminuição do nível de inibidores da absorção[31].

Consumos elevados de zinco podem interferir com a biodisponibilidade do cobre[7,33]. Verificaram-se sinais de deficiência de cobre em indivíduos com um consumo de 150mg/dia de zinco, durante 2 anos. Consumos normais de zinco não afectam a absorção de cobre, do mesmo modo que elevados consumos de cobre não inibem a absorção do zinco[33].

O ferro interfere com a captação do zinco quando a relação ferro/zinco excede 2:1[19,31,32,37]. Elevadas doses de zinco podem diminuir a absorção do ferro, a partir do sulfato ferroso (forma habitualmente presente nos suplementos)[19]. O ferro interfere com a absorção do zinco quando o zinco elementar é dado em solução, mas tem pouco efeito na utilização do zinco proveniente duma refeição complexa[37,84].

Em alguns estudos, verificou-se que a suplementação em ácido fólico pode reduzir a absorção e utilização de zinco quando a ingestão deste último é baixa[19,33].

Níveis elevados de cálcio comprometem a captação do zinco[8,19,31,33,39,85,87], provavelmente por um mecanismo de competição entre nutrientes semelhantes, o que tem implicações quando o zinco é ingerido em refeições com leite, queijo e outros lacticínios[31].

Alguns investigadores verificaram que o aumento da ingestão de fósforo, aumentava as necessidades de zinco no homem[88]. Observaram também que a ingestão adicional de polifosfatos tende a diminuir ligeiramente a absorção do zinco[8,87,88].

5.4.2. Transporte e Armazenamento

O zinco recentemente absorvido é transportado ligado à albumina até ao fígado[31,39,69], pelo que alterações nos níveis sistémicos desta proteína podem alterar a absorção do zinco[39].

Cerca de 57% do zinco em circulação está ligado à albumina[69], 40% à α_2-macroglobulina[8,31,32,33], e uma pequena fracção (2-3%) a aminoácidos livres (cisteína e histidina)[69] ou a pequenos peptídeos[31,32]. O zinco ligado aos dois últimos permite o seu transporte para as

células e libertação dos tecidos. A fracção ligada aos aminoácidos determina a quantidade a ser filtrada pelos rins. Uma vez que a quantidade total de zinco nos tecidos é maior que o total presente no plasma, variações relativamente pequenas das concentrações de zinco nos tecidos podem afectar drasticamente o zinco plasmático[33].

No fígado parte do zinco encontra-se ligado à proteína de ligação a metais - metalotioneína. Não é claro se esta proteína representa uma forma de armazenamento do zinco à parte das enzimas funcionais, as quais contêm a maioria do zinco corporal[8]. Sabe-se que elevados teores de zinco estimulam a síntese de metalotioneína no intestino delgado, a qual pode representar uma forma de reserva intracelular[38,69]. Demonstrou-se que a indução desta proteína limita a quantidade de zinco que entra na circulação perante o consumo duma alimentação rica em zinco[69].

O zinco está presente em todos os órgãos, tecidos, fluidos e secreções do organismo[32,33,37]. O teor corporal total calculado é de cerca de 2-3g num homem adulto[19,32,37], sendo no fígado, pâncreas, rim, ossos e músculo esquelético onde se encontram as concentrações mais elevadas. Outros tecidos com elevados teores incluem as várias partes do olho, próstata, cabelo e unhas[19,31,37,44]. Existe em maior quantidade nos homens do que nas mulheres, e a sua concentração diminui com a idade[32]. Diversos estudos referem que a absorção de zinco em idosos é de aproximadamente metade em relação aos indivíduos mais jovens[33].

O organismo parece ser dependente dum pequeno *pool* de zinco "activo", mas não existem "reservas" no sentido convencional. Em condições catabólicas, o zinco é libertado e pode, até certo ponto, ser reutilizado. Assim, o organismo é relativamente dependente duma constante renovação do fornecimento deste metal para restabelecer as perdas diárias[31,37]. A libertação do zinco armazenado nos ossos, fígado e intestino, durante a depleção pode lentificar a taxa de desenvolvimento dos sintomas de deficiência. A redução da ingestão alimentar associada a esta deficiência provoca catabolismo muscular, com consequente libertação de zinco para o plasma[33].

Verificou-se que a excreção e distribuição do zinco se encontram alteradas no homem e animais diabéticos, bem como a existência duma íntima relação entre o aparecimento de diabetes e alterações

do metabolismo do zinco[7,9,33]. Ratos com diabetes genética ou quimicamente induzida, exibem acumulação de zinco a nível hepático e renal, e hiperzincúria. Nestes, a diabetes durante a gravidez pode levar à depleção de zinco no feto e a um baixo desempenho reprodutivo. O facto da alteração do metabolismo do zinco ser um factor subjacente importante para o risco aumentado de anomalias congénitas associadas com a diabetes continua por esclarecer em humanos[33].

5.4.3. Excreção

Um grande número de vias estão disponíveis para a excreção do zinco[32], sendo a mais importante a via intestinal, seguida das vias renal e cutânea[22,37].

O controlo homeostático do metabolismo do zinco envolve o equilíbrio entre a absorção do zinco alimentar e o das secreções endógenas através duma regulação adaptativa programada pelo fornecimento de zinco alimentar[37,39]. O intestino é o órgão alvo da manutenção deste equilíbrio[39,89], através de alterações na absorção e excreção fecal[89]. Em situações extremas, há um aumento da secreção de zinco no sentido de promover a sua perda ou diminuição da sua excreção para garantir a sua preservação[31,32,33]. Quando o estado nutricional do zinco é baixo, a excreção urinária deste elemento diminui e não normaliza enquanto que o *pool* corporal não se restabelecer[31]. Ajustes na excreção renal também ocorrem perante consumos de zinco extremamente reduzidos ou elevados. A redistribuição celular e tecidular do zinco também contribui para o seu equilíbrio homeostático[89].

O conteúdo fecal de zinco é uma combinação do zinco que não é absorvido a partir dos alimentos e do não reabsorvido das secreções endógenas e células de descamação[8,22,31,33,37].

Quando são administradas pequenas quantidades de zinco por via oral ou endovenosa, apenas cerca de 2 a 10% são perdidos na urina; os restantes são perdidos nas fezes[33]. A excreção urinária não é alterada pelas variações diárias da ingestão de zinco alimentar[8,37], enquanto que o zinco fecal aumenta proporcionalmente[8]. Em indivíduos saudáveis, aproximadamente 0,5mg de zinco/dia são excretados pela urina[8,31,32,33,37]. Em condições basais, mais de 95% do zinco filtrado pelos rins é reabsorvido a nível do túbulo contornado distal[31,33,37].

A quantidade de zinco excretada pela urina correlaciona-se com o volume urinário e com a excreção de creatinina. O catabolismo muscular para além de aumentar as perdas fecais de zinco, também aumenta as urinárias de modo significativo[33,37].

Outras vias pelas quais o zinco é excretado, são as resultantes do *turnover* dos tecidos tegumentares, pele, cabelo e unhas[31]. Diariamente, estima-se que cerca de 0,5mg de zinco sejam perdidos pela descamação cutânea, crescimento do cabelo e transpiração[32,37]. Uma redução ou aumento marcados na ingestão de zinco provoca alterações concomitantes nas perdas superficiais[33].

O doente diabético tem com frequência uma ingestão insuficiente de zinco, malabsorção deste mineral, alterações da sua utilização metabólica e hiperzincúria[30]. Geralmente, a zincúria é aproximadamente o dobro em relação aos indivíduos saudáveis, correlaciona-se com o nível de controlo glicémico, aumentando quando há descompensação metabólica, glicosúria e albuminúria[30,90]. Há estudos que relacionam a hiperzincúria com a evolução[90,91] e severidade da doença[33], e presença de complicações crónicas em ambos os tipos de diabetes[91]. A hiperzincúria não é completamente revertida com tratamento insulínico e não parece ser compensada através do aumento da absorção intestinal[24].

Alguns autores admitem que a hiperzincúria crónica pode contribuir para a hipozincemia[29]. Como consequência da deficiência de zinco, os diabéticos exibem baixas concentrações no soro, eritrócitos, granulócitos, linfócitos, plaquetas e nos tecidos[7,25,29,30,92], bem como baixos níveis de timulina, um biomarcador da actividade do zinco[7,25,29].

Canfield et al., referem que se se assumir uma ingestão média de zinco alimentar de 11mg/dia, com uma absorção aproximada de 30%, a excreção urinária diária seria de cerca de 9% nos indivíduos saudáveis, e de 42% nos diabéticos. Se as perdas excessivas de zinco pela urina são desencadeadas por um aumento da absorção e/ou diminuição das perdas fecais, continua por esclarecer[29].

Na diabetes são verificadas alterações marcadas no estado nutricional e excreção urinária de zinco[91,93]. Acredita-se que estas alterações sejam devidas à alteração da reabsorção renal e do

metabolismo deste elemento, as quais estão relacionadas com a intolerância à glicose, glicosúria, resistência à insulina ou à alteração da secreção desta hormona. Devido a variações apreciáveis do controlo metabólico, tamanho e origem das populações diabéticas estudadas, os resultados de muitos estudos são controversos[93].

Num estudo verificou-se que diabéticos tipo 1 e 2, com ou sem complicações associadas à doença, excretavam maior quantidade de zinco em relação aos indivíduos controlo. Embora em nenhuma das outras complicações se tivessem registado diferenças significativas no que concerne à zincúria, diabéticos tipo 1 com doença cardiovascular excretam quantidades significativamente superiores em relação aos diabéticos do mesmo tipo sem esta patologia. Nos diabéticos tipo 2, tratados com insulina, que durante o estudo tiveram infecções, exibiram uma menor perda de zinco em relação aos diabéticos do mesmo tipo sem infecções. Existe também uma correlação positiva entre a hemoglobina A_1C e a excreção urinária de zinco na diabetes tipo 2[93].

Em crianças diabéticas foi detectada uma correlação inversa entre o *clearence* do zinco, que pode ser secundário à hiperfiltração glomerular consequente da hiperglicemia crónica, e taxa de crescimento[91].

Os mecanismos subjacentes à hiperzincúria são obscuros, e a importância do controlo glicémico na excreção de zinco não está completamente definida. Num estudo onde se pretendeu investigar o efeitos da melhoria do controlo glicémico na excreção de zinco, em diabéticos tipo 1, verificou-se que a melhoria do controlo metabólico era acompanhada pela diminuição da excreção de zinco, e uma correlação positiva com a glicosúria sugere que o controlo metabólico é importante para a excreção deste elemento. Encontrou-se também uma correlação negativa entre a concentração sérica de zinco e a duração da doença. Pensa-se que o mau controlo glicémico persistente está associado com a glicosilação das proteínas de ligação ao zinco, o que pode conduzir à diminuição da afinidade para este mineral. Assim, para além dos benefícios do controlo glicémico na prevenção das complicações crónicas da diabetes, a correcção das alterações do metabolismo do zinco podem também contribuir para a prevenção da sua ocorrência, dado que o zinco não é só importante para a

resposta imune normal mas também previne o stress oxidativo envolvido na génese destas complicações[91].

Estudos realizados em cães demonstram que a administração de infusões de glucagon aumentam a excreção urinária de zinco, sem alterar as suas concentrações plasmáticas, enquanto que infusões de insulina inibem a hiperzincúria[89].

5.5. Metabolismo do Crómio na Diabetes

5.5.1. Absorção

O crómio é absorvido ao nível do intestino delgado por mecanismos ainda não inteiramente esclarecidos, mas que parecem envolver outros processos que não apenas a difusão simples[35,61].

A absorção do crómio orgânico, o qual faz parte do FTG, é maior do que a do inorgânico[19,56]. Os sais de crómio inorgânico presentes nos alimentos são absorvidos 0,5 a 2% da quantidade total de crómio ingerida[58,61,94], enquanto que os complexos de crómio orgânico parecem ser absorvidos 10, 20 ou 25% da quantidade total[35,57,58,94]. No entanto, apesar do crómio orgânico ser prontamente absorvido, ele é rapidamente excretado pela urina sem que tenha sido inteiramente utilizado[19,35,36,37,42]. A absorção e incorporação do crómio nos tecidos está dependente da forma de crómio ingerida[42].

A absorção do Cr alimentar está inversamente relacionada com a sua ingestão[42,95], no sentido de manter um nível mínimo de absorção[42]. Assim, para uma ingestão diária de 40μg, a absorção é de aproximadamente 0,5%, aumentando para 2,0% quando a ingestão diminui para 10μg/dia[37,40,42,88]. A quantidade de crómio absorvido acima destes valores é de aproximadamente 0,2μg, o que se vai reflectir numa excreção urinária semelhante. Consumos superiores a 40μg/dia, conduzem a aumentos correspondentes de absorção[42], enquanto que ingestões inferiores resultam num aumento da eficácia de absorção que pode aumentar até 2% ou mais[19,77,88].

A absorção do crómio é semelhante em indivíduos jovens e idosos normais, mas doentes diabéticos insulino-dependentes absorvem 2-4 vezes mais crómio[42,53].

Na diabetes parece estar comprometida a capacidade de converter o crómio inorgânico na sua forma utilizável pelo organismo[36,42,53,96]. Assim, estes doentes têm necessidades adicionais deste elemento. Embora o organismo responda com o aumento da sua absorção, o crómio absorvido não é utilizado eficazmente, sendo excretado pela urina[36,42,53], pelo que o teor de crómio presente nos tecidos de indivíduos diabéticos é reduzido[42,53].

5.5.1.1. Factores alimentares que afectam a absorção

São possíveis numerosas interacções ao nível do lúmen intestinal entre o crómio e outros nutrientes, de tal forma que a biodisponibilidade pode ser consideravelmente modificada[97].

Consumos elevados de fibra alimentar podem comprometer a biodisponibilidade dos micronutrientes, incluindo o crómio[35]. A presença de oxalatos melhora a absorção do crómio, enquanto que a presença de fitatos e de fosfatos diminui essa absorção[8,19,35,41].

Uma dieta rica em açúcares simples reduz a absorção de crómio. Se o amido for a fonte de hidratos de carbono predominante na alimentação, a absorção deste elemento pode ser favorecida[19,35].

O crómio é antagonizado pelo vanádio e pelo manganésio que competem com ele inibindo a sua absorção[98,99]. Diabéticos e doentes com deficiência de ferro apresentam capacidade aumentada para absorver o crómio[19,35,41,61], o que sugere a existência duma via de absorção comum à do ferro[19]. A incubação do soro com ferro, diminui a quantidade de ^{51}Cr ligado à transferrina, que é por excelência a sua proteína transportadora[35].

Verificou-se que a absorção do crómio aumentava pela administração simultânea de ascorbato, quer em seres humanos como em experiências animais[35].

Ratos com deficiência de zinco evidenciam uma maior absorção do ^{51}Cr, a partir do $^{51}CrCl_3$, pelo que a suplementação oral de zinco diminui a absorção de ^{51}Cr nestes ratos[35,41].

5.5.2. Transporte e Armazenamento

O crómio é transportado para os tecidos ligado à transferrina, a mesma proteína que transporta o ferro[19,35,37,41,42,61,94,100], liga-se também à albumina[19,35,37,41,61] e a outras proteínas plasmáticas, como as α e β globulinas e as lipoproteínas[19,35,37,80].

A transferrina possui dois locais de ligação a metais: um preferencialmente para o ferro, e outro envolvido no transporte de crómio. Em situações de grandes excessos ou sobrecarga de ferro, como acontece na hemocromatose, os locais de ligação a metais da transferrina encontram-se saturados pelo ferro[42].

A diabetes, muitas vezes verificada nos doentes com hemocromatose, pode ser devida não só às lesões pancreáticas por este metal, mas também à exclusão do crómio dos tecidos, devido à saturação do sistema de transporte que lhes é comum[37,100]. Isto poderá explicar a elevada incidência de diabetes nos doentes com hemocromatose, a qual pode ser induzida pela deficiência de crómio[42].

O teor de crómio no organismo dum indivíduo adulto varia de 0,4[56] a 6 mg[56,57]. Este mineral acumula-se em diversas partes do organismo[61], nomeadamente nos ossos, baço, fígado e rim[35].

O crómio materno passa para o feto através da placenta[57], sendo encontrados os níveis mais elevados de crómio em recém-nascidos[56,57]. Durante a infância e adolescência os níveis decrescem nos tecidos[57,101], bem como ao longo da vida adulta[24,59,77,88,101,102], excepto nos pulmões nos quais o crómio se acumula[59,81,88,101], embora não exerça funções biológicas a este nível[81].

As concentrações tecidulares de crómio diminuem com a idade e, em concomitância, há uma deterioração gradual da tolerância à glicose. Como consequência, o estado nutricional de crómio nos idosos está relacionado com a diminuição da tolerância à glicose e com o desenvolvimento de diabetes mellitus[59,77,102].

Os diabéticos tendem a apresentar baixos níveis de Cr em relação aos indivíduos saudáveis. Verificou-se que no fígado destes doentes o teor de Cr era 50% inferior. Foram também encontrados baixas concentrações deste elemento no pâncreas e no cabelo[103].

5.5.3. Excreção

O rim é o principal responsável pela excreção do crómio absorvido[8,35,57,61,88], embora não seja conhecido o mecanismo exacto pelo qual o rim metaboliza este mineral[35]. Assim, a excreção urinária de crómio pode ser usada como um meio seguro para avaliar a quantidade de crómio absorvido[42], dado que a taxa de excreção diária reflecte a sua ingestão diária[57].

Um adulto saudável excreta pela urina cerca de 0,2 μg/dia de crómio[19,35,104]. Verificou-se que as perdas urinárias deste elemento aumentam 4 vezes após uma dose suplementar de 200 μg de crómio na forma de cloreto[35].

No homem existem alguns factores, quer de ordem alimentar quer fisiológica, que conduzem ao aumento das perdas urinárias de crómio:

a) A excreção urinária de crómio tem uma relação directa com a acção insulinogénica dos glícidos[105,106,107]. Os glícidos que alteram os níveis de insulina circulante também alteram as perdas de crómio em proporção directa[25,36,42,105,107]. Dietas ricas em açúcares simples tais como glicose, sacarose e frutose, contribuem para um grande aumento destas perdas, enquanto que uma dieta rica em hidratos de carbono complexos as diminui[19,35,36,106].

b) Doentes com síndrome de Turner, os quais apresentam uma elevada prevalência de diabetes[36], e doentes diabéticos excretam mais crómio na urina que indivíduos saudáveis[36,44]. Verificou-se que diabéticos insulino-dependentes excretam 3 vezes mais crómio do que indivíduos saudáveis[36].

c) Algumas situações de stress físico também podem contribuir para o aumento da excreção urinária de crómio, contam-se entre elas as infecções, traumatismos físicos, actividade física excessiva e/ou exercício físico rigoroso[19,24,35,42,44,61].

Uma vez que as perdas renais de Cr estão aumentadas na diabetes, e dado que esta doença pode ser causa de insuficiência renal crónica, é importante avaliar o metabolismo do Cr quando ambas as condições coexistem. Os teores de Cr estão aumentados quer na diabetes quer na insuficiência renal

crónica, sendo observados os maiores valores na presença das duas patologias. Verificou-se que diabéticos em hemodiálise apresentavam níveis de Cr no sangue superiores aos de indivíduos em hemodiálise mas sem diabetes, o que provavelmente está relacionado com o efeito da exposição ao Cr durante a hemodiálise e da alteração da utilização metabólica deste elemento na diabetes[108].

5.6. Necessidades e Fontes alimentares

5.6.1. Zinco

A deficiência de zinco de origem alimentar é pouco frequente em indivíduos saudáveis. Vários estudos confirmam que o balanço de zinco é mantido a partir dum consumo de 50-67% das RDA para o zinco. Assim, para indivíduos saudáveis, a ingestão diária recomendada, adequada ao sexo e à idade, na ausência de substâncias inibidoras na mesma refeição, garante a prevenção da deficiência. No entanto, na presença de doença subjacente, e se esta não puder ser controlada, pode ser necessário o uso crónico do dobro ou do triplo das quantidades aconselhadas[32].

As RDA's assumem necessidades médias de zinco de 2,5mg/dia e uma eficácia de absorção de 20%, o que resulta numa ingestão recomendada de 15mg para os homens e de 12mg para as mulheres[33]. Durante o primeiro ano de vida, deverão ser fornecidos diariamente 5mg de zinco, e um pré-adolescente necessita de 10mg/dia[19]. Uma vez que o zinco é essencial para o crescimento e desenvolvimento normais, as suas necessidades aumentam durante a gravidez[33](Anexo 2).

As necessidades de ingestão alimentar deverão ter em conta não só o teor total de zinco, mas também o efeito da composição da dieta, o qual influencia a biodisponibilidade[37,38].

Diversos factores podem aumentar o risco de deficiência de zinco em idosos, isto porque se verifica diminuição da capacidade para o absorver, probabilidade aumentada de doenças que alteram a sua utilização, uso de diuréticos que aumentam a sua eliminação pela urina, consumo de suplementos de fibra, cálcio ou ferro, que alteram a sua biodisponibilidade[33], e ingestão proteica inadequada[92]. Assim, a administração dum suplemento abundante de zinco em combinação com ligandos deste elemento, como a histidina ou a metionina, pode ser benéfico nesta faixa etária[33].

Embora os minerais sejam maioritariamente fornecidos pelos alimentos, uma quantidade significativa pode ser derivada da água de mesa e da utilizada na preparação dos alimentos. Verificou-se que a exposição prolongada a águas com baixo teor em zinco podia contribuir para o aparecimento de diabetes a não ser que houvesse uma compensação suficiente com zinco alimentar[109].

O zinco está difusamente distribuído na alimentação humana[31,32]. A biodisponibilidade do zinco nos alimentos é variável[8,88,110], dependendo dos teores deste mineral presente no solo onde as plantes crescem e dos fertilizantes utilizados[8,33]. Geralmente, a ingestão de zinco é proporcional à ingestão proteica[8,19], uma vez que as carnes e alimentos marinhos contêm os maiores teores deste mineral, e os vegetais têm aniões que se ligam ao zinco[8].

A variação da ingestão diária de zinco, advém da selecção de alimentos que fazemos para suprir as necessidades energéticas[37]. Fontes energéticas, como as gorduras, óleos, açúcar, refrigerantes e bebidas alcoólicas, contêm baixos teores de zinco[32,37]. As fontes de zinco altamente biodisponível incluem: ostras e outros mariscos[7,19,24,31,32,69], peixes como o arenque[31,32], figado[7,111], carne de vaca e outras carnes vermelhas[7,24,32,33] e queijos duros[24,32,111]. A carne, peixe, criação, leite e derivados fornecem 80% do zinco alimentar total[19].

Os cereais são a principal fonte de zinco de origem vegetal[33]. Os grãos de cereais integrais são relativamente ricos em zinco, encontrando-se em maior concentração no farelo e gérmen[33,37]. Cerca de 80% da quantidade total de zinco é perdida durante a moagem[32,33,37]. Grãos de cereais, avelãs e nozes têm concentrações elevadas de zinco[32,33] mas, devido à presença de teores elevados de fitatos e fibras, a sua biodisponibilidade diminui[32]. Embora os fitatos presentes nos cereais e no pão não levedado possam limitar a absorção de zinco nas populações do Médio Oriente, este facto é menos provável nos países ocidentais uma vez que o pão, cereais de pequeno almoço e outros produtos à base de cereais são produzidos com farinhas refinadas[19].

O zinco encontra-se na forma mais disponível nos alimentos de origem animal, particularmente

carnes vermelhas, criação[19,112] e produtos cárneos[112]. O leite é uma boa fonte de zinco, embora elevados consumos de cálcio a partir do leite possam interferir com a absorção do zinco[19].

A ingestão diária de zinco na alimentação típica dos países industrializados, a qual se caracteriza por um elevado teor de gordura, açúcares refinados e proteína de origem animal, a qual contribui com cerca de 2/3 da ingestão de zinco, é de aproximadamente 10-12mg[37]. No entanto, com vista a diminuir a ingestão de ácidos gordos saturados, alguns profissionais de saúde desencorajam o consumo de carnes vermelhas a favor de carnes brancas e legumes, aumentando deste modo o consumo de fibras e fitatos, o que compromete o estado nutricional deste elemento[112].

Durante a cozedura, pequenas quantidades de zinco podem passar para a água de cocção e sucos[32,37]; este pode ser recuperado se este líquido for utilizado na preparação de molhos. Os alimentos enlatados e em conserva podem beneficiar dum pequeno aumento das quantidades de zinco proveniente da libertação do material de embalagem para o líquido de cobertura[32].

O aquecimento dos alimentos ricos em proteínas a um pH alcalino leva à formação de lisino-alanina que é um potente quelante de iões metálicos que pode ligar-se ao zinco, diminuindo deste modo a sua biodisponibilidade. Do mesmo modo, do aquecimento de alimentos ricos em açúcares redutores pode resultar a formação de compostos de Maillard, os quais são também quelantes do zinco[32].

5.6.2. Crómio

As necessidades de crómio no homem são difíceis de estabelecer, uma vez que as quantidades necessárias ao bom funcionamento do organismo dependem da forma biológica deste elemento e da sua biodisponibilidade nos alimentos, dados que são geralmente desconhecidos[8]. A falta de indicadores apropriados para o conhecimento do estado nutricional do crómio torna a avaliação das necessidades adequadas deste elemento ainda mais problemática[35,88].

Não existem RDA's para o crómio, mas o Comité para as RDA propôs valores de ingestão alimentar diária considerados seguros e adequados (ESADDI - *Estimated Safe and Adequate Daily Dietary Intake*). Estes são estabelecidos quando existem dados suficientes para estimar um intervalo

de necessidades, mas insuficientes para determinar RDA´s[42,88,113]. O Comité acrescenta que até que recomendações mais precisas sejam determinadas o consumo duma alimentação variada e equilibrada continua a ser a forma mais segura de ingestão adequada para impedir a deficiência de crómio[8,88].

A ingestão alimentar diária de crómio para adultos considerada adequada e segura é de 50 a 200 μg[8,35,56,88,114]. Recomendações para grupos etários mais jovens advêm da extrapolação de dados com base na ingestão alimentar esperada[8,35,88](Anexo 3).

A maioria dos indivíduos com uma alimentação tipicamente ocidental[114] consomem menos de 60% do mínimo sugerido[43]. Num estudo, verificou-se que menos de 20μg/dia eram suficientes para prevenir a diminuição da tolerância à glicose, mas desconhece-se por quanto tempo esta situação poderia ser mantida perante uma ingestão de crómio tão reduzida[80].

Num estudo que envolveu indivíduos que apresentavam concentrações séricas de glicose inferiores a 100mg/dl, 90 minutos após um excesso de glicose por via oral, não se verificaram alterações aparentes na sua tolerância à glicose, 9 semanas após a ingestão de dietas com teores de Cr inferiores a 20μg/dia. Os valores de glicose, insulina e glucagon, também não se alteraram[35]. No entanto, noutros estudos verificou-se que o consumo de dietas com teores tão reduzidos de crómio, podem comprometer a tolerância à glicose e os níveis de insulina e glucagon circulantes[147]. Por outro lado, indivíduos que inicialmente apresentavam glicemias entre 100 e 200mg/dl, após o excesso de glicose, os valores totais de glicose, insulina e glucagon diminuíram significativamente após a suplementação de 200μg de crómio, na forma de cloreto, durante 4 semanas[35].

O estudo de diários alimentares revelaram um consumo médio diário de 25±1μg nas mulheres, e de 33±3μg nos homens[35,36,42,115], o que corresponde a aproximadamente 15μg/1000Kcal[35]. Se isto for considerado como um padrão desejável, as recomendações actuais serão demasiado elevadas para adultos saudáveis devendo ser reavaliadas[35,37].

Os diabéticos aparentemente têm necessidades aumentadas de crómio a fim de melhorar o metabolismo da insulina[36]. Na maioria dos estudos que envolveram suplementação em crómio a indivíduos com intolerância à glicose, pelo menos metade, melhoraram após a suplementação[88].

As necessidades em crómio aumentam com o grau de intolerância à glicose[1,42,50,96] e com a presença de diabetes[42,96]. Indivíduos com intolerância ligeira à glicose pioram quando ingerem dietas com menos de 20μg de Cr, durante 5 semanas, enquanto que a suplementação diária com 200μg, conduz a melhorias significativas da glicemia[42]. Quando esta dose é administrada a indivíduos com intolerância à glicose severa ou com diabetes tipo 2, muitas vezes não se observam efeitos[42,50,116,117] a nível das concentrações plasmáticas de insulina, glicose ou lípidos[42,50,117]. No entanto, noutro estudo com este teor de crómio, verificou-se diminuição ligeira dos níveis plasmáticos de colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos e glicose, e diminuição da glicemia pós-prandial[116]. A suplementação diária com quantidades de crómio iguais ou superiores a 400μg, conduz a melhorias significativas neste grupo de doentes[42,50].

O crómio encontra-se largamente distribuído nos alimentos, apesar de em pequenas quantidades[42,35,36]. O seu teor varia de forma ampla entre 20 a 590μg/kg[41] e não existem bases de dados suficientemente completas para calcular a ingestão alimentar de crómio[42]. A contaminação durante a colheita e análise é um dos maiores problemas na determinação do crómio[36,42] pelo que as técnicas de doseamento adoptadas actualmente têm por objectivo a sua prevenção[36].

Apesar de ainda não estarem estabelecidas as formas químicas de crómio presentes nos alimentos, sabe-se que o FTG presente na levedura de cerveja tem elevada biodisponibilidade[88].

A ingestão diária de crómio varia amplamente dependendo dos teores deste nos alimentos escolhidos[35]. Num dos primeiros estudos sobre os efeitos do Cr alimentar na sua absorção, verificou-se que a ingestão de Cr estava significativamente correlacionada com a ingestão de alimentos ricos em potássio, fósforo, cobre, sódio, vitamima B_6, bem como em gordura, ácidos gordos saturados, ácido oleico, proteínas e hidratos de carbono[118].

A levedura de cerveja[8,19,26,37,60,61,77,94,113], que possui mais de 40μg Cr/g[8], é, juntamente com algumas especiarias[8,35,61], nomeadamente a pimenta preta (~10μg/g), uma das melhores fontes de crómio[8]. A levedura de cerveja fornece 30μg de Cr trivalente prontamente absorvível por 1,6g[94].

Algumas espécies de cevada provenientes do Iraque são cerca de 10 vezes mais ricas em crómio do que a levedura de cerveja[58,119,120,121]. Alguns investigadores verificaram que a substituição da farinha de trigo por determinadas espécies de cevada na alimentação de ratos diabéticos podia ser benéfica para o controlo da diabetes, devido ao seu elevado teor em crómio[58,120] (aproximadamente 5,7μg/g)[121].

São boas fontes de crómio, os cereais integrais[19,24,26,35,37,60,61,77,113,122] e produtos derivados, o pão[77] e o farelo[35]. As vísceras[24], especialmente o fígado[19,26,57,58,77,88,106], também contêm crómio com uma biodisponibilidade relativamente elevada[88].

Dos alimentos com teores médios de crómio, são exemplos, os produtos cárneos, nomeadamente os processados[8,19,35,37], e os ovos, que em média contêm entre 1-2μg de Cr/g[8]; o peito de galinha[8,19,26]; alguns mariscos[19,42], como as ostras[19,26,77]; o queijo[19,26,60,77]; alguns legumes[8,37] (espinafres e cenouras, por exemplo)[26]; a batata[19,77] e a maçã com pele[26]; as leguminosas secas[60] e os frutos secos[24].

Os alimentos mais pobres em crómio são o arroz e o açúcar[8], alguns frutos e vegetais[19,35,122], bem como alguns alimentos altamente processados[35,122] e os lacticínios[8,19,35].

Algumas refeições podem ser "enriquecidas" com o crómio proveniente dos utensílios de cozinha de aço inoxidável[24]. Este contributo é potenciado pela presença de alimentos ácidos[24,123], embora se tenha verificado que em meio alcalino também há passagem de crómio destes utensílios para os alimentos[123].

Nas sociedades tecnologicamente avançadas a deficiência de crómio pode reflectir, em parte, um défice deste micronutriente na alimentação como consequência das técnicas de processamento e de refinação, as quais removem mais de 80% do crómio existente em alguns alimentos[45].

A suplementação das dietas com crómio ou com alimentos ricos neste mineral, podem ter efeitos benéficos nos indivíduos com deficiência de crómio e nos diabéticos que têm alguma insulina disponível[26,124]. Em indivíduos que não sejam capazes de optar por uma alimentação com produtos não refinados, seria de valorizar a possível adição de crómio à água de mesa[124].

5.7. Toxicidade

A dose oral de referência, estimativa de exposição diária sem efeitos deletérios apreciáveis, do crómio trivalente (forma presente nos alimentos e suplementos)[42,53,88], estabelecida para adultos é de 70000μg/dia, o que representa 350 vezes o limite superior das ESADDI (50-200μg/dia)[42,53,96,125,126], e lhe confere uma extraordinária e ampla margem de segurança[21,42,43,88,126]. Enquanto a razão entre a dose de referência e a ESADDI ou RDA para o crómio é de 350, para o zinco é menor que 2[53,96].

Embora o crómio trivalente apresente um baixo nível de toxicidade, consumos diários da ordem dos 1-2g de crómio hexavalente provocam necrose renal e hepática. A exposição ocupacional é potencialmente carcinogénica, constituindo um problema das indústrias[37]. A ingestão oral desta forma de crómio não constitui preocupação prática em humanos[35] pois, normalmente, não está presente nos alimentos, nem é utilizada nos suplementos alimentares[125]. Contudo, vários grupos de investigação sugeriram que os produtos formados durante a redução intracelular do crómio VI a crómio III podem ser responsáveis pelas lesões no DNA atribuídas ao crómio. Assim, devido à difusão da utilização destes suplementos, é necessária maior investigação no sentido de avaliar o seu risco e a relação custo/benefício[35].

Não têm sido documentados sinais de toxicidade em humanos pela ingestão oral de crómio trivalente, em doses superiores a 1mg/dia[21,40,42,43,125].

O zinco tem uma toxicidade relativamente baixa, quando comparado com a da maioria dos outros elementos. Embora raramente, têm sido referidos casos de intoxicação aguda por zinco em humanos resultante de consumos elevados. A sintomatologia típica desta toxicose inclui: dor epigástrica, náuseas, vómitos, diarreia e febre[33,37]. A maior consequência da ingestão prolongada de suplementos de zinco é a indução de deficiência de cobre secundária, provocada pela competição entre estes elementos para a absorção intestinal. Uma ingestão de zinco inferior a 50mg/dia influencia as concentrações de cobre[8,33,37] como se pode evidenciar pelo declínio da enzima Cu,Zn-superóxido dismutase eritrocitária. O consumo prolongado de suplementos de zinco que excedam

150mg/dia foi apontado como indutor da diminuição dos níveis séricos de HDL, erosão gástrica e imunodepressão[8,33].

6. AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DO ZINCO E DO CRÓMIO

O zinco exemplifica a dificuldade da avaliação precisa do estado nutricional dos micronutrientes[25,26]. Apesar de se conhecer a biologia e os factores que promovem ou predispõem os indivíduos para a depleção em zinco, a detecção da deficiência é prejudicada pela falta de indicadores sensíveis e específicos do seu estado nutricional[8,33,37]. É importante reconhecer que uma alteração nos níveis de zinco necessita de estar correlacionada com outra função bioquímica ou fisiológica anormal, para demonstrar que a alteração do seu estado reflecte excesso ou deficiência[26].

Estudos revelam que uma baixa ingestão de zinco pode alterar o metabolismo dos glícidos e lípidos, antes de se verificarem alterações dos seus níveis séricos[30]. Assim, se se suspeitar de deficiência clínica de zinco, dado que pode haver manifestação de sintomas sem redução da sua concentração nos tecidos[37], a melhor forma de confirmar esta hipótese é a observação da resposta sintomática à suplementação em zinco[8], evidenciada pela melhoria bioquímica ou funcional, ou desaparecimento de sinais clínicos[37].

Os níveis circulantes de zinco no plasma ou soro são os mais amplamente utilizados como índices do estado do zinco[31,32,37]. Contudo, estes doseamentos têm sido contestados porque não se alteram com a variação da ingestão de Zn, excepto quando o consumo de zinco alimentar é tão reduzido que a homeostasia não possa ser restabelecida[33]. Estes parâmetros podem ser afectados por um grande número de condições que não se relacionam com o estado nutricional[8,31,32,33,37]. Infecções, febre, utilização de certos fármacos ou ingestão de uma refeição rica em proteínas, diminuem os níveis plasmáticos de zinco (falsos positivos); enquanto que jejum prolongado, tubos de ensaio contaminados e hemólise, fornecem valores analíticos superiores ao normal (falsos negativos)[31,37]. Assim, o zinco plasmático apenas pode ser útil para a avaliação do estado do zinco desde que se possa diferenciar os efeitos do estado nutricional dos das outras condições metabólicas[33].

Os níveis de zinco no cabelo podem estar diminuídos nos estados de deficiência ligeira, mas podem manter-se normais em situações graves porque o crescimento do cabelo é interrompido[33].

O doseamento do zinco na urina não é considerado um bom biomarcador uma vez que a sua excreção apenas é sensível a alterações extremas do estado nutricional do zinco. A excreção urinária de zinco diminui na deficiência severa e muitas patologias, como a diabetes, aumentam as perdas urinárias deste mineral[22,33].

Uma vez que a actividade de algumas metaloenzimas diminui durante a deficiência de zinco o seu doseamento foi proposto como biomarcador do estado nutricional[22,33]. A actividade da fosfatase alcalina correlaciona-se com os níveis plasmáticos de zinco antes e após a suplementação[8], tornando-se um indicador válido, dada a sua sensibilidade à depleção e repleção de zinco[22]. Outras metaloenzimas propostas são a superóxido dismutase sérica e a linfócito-5'-nucleotidase[33]. A actividade da superóxido dismutase extracelular não é considerada um bom indicador do estado de zinco em certas doenças como a diabetes, em que há tendência para a sua concentração se elevar[127].

A deficiência ligeira ou moderada de crómio pode ser frequente no homem; no entanto, a maioria das vezes passa despercebida por ser de difícil diagnóstico[128,129]. Isto deve-se à inexistência de técnicas analíticas suficientemente sensíveis[24], ao facto dos níveis plasmáticos de crómio nem sempre se correlacionarem com o crómio armazenado[128] e à inespecificidade dos sintomas de défice[28].

A deficiência de crómio não pode ser confirmada por meios directos, mas pode ser inferida através da reversão dos sinais ou sintomas após a administração de crómio trivalente[9,124], ou seja, o método correntemente disponível para avaliar o estado de crómio do indivíduo é a suplementação seguida da avaliação da resposta fisiológica ou clínica[28,101] da intolerância à glicose, insulina sérica e metabolismo lipídico[99,128].

Os actuais métodos de doseamento do crómio são sensíveis e específicos para determinar os seus níveis no sangue, urina e cabelo. Estes podem ser utilizados para avaliar a exposição recente ao

crómio, mas não reflectem com precisão as reservas corporais[42,56,130]. Assim, pelo facto do Cr sérico não reproduzir correctamente o Cr armazenado no organismo[8,35,37,52,128], não constitui um bom indicador do seu estado nutricional[52,57]. No entanto, partindo do pressuposto de que os indivíduos com um inadequado armazenamento de Cr, libertam este elemento dos tecidos após uma sobrecarga glicídica, sugeriu-se que um resultado anormal do teste de tolerância oral à glicose poderia indicar um baixo estado de crómio[25,35,44]. O aumento da tolerância à glicose após suplementação em crómio pode ser considerado um indicador válido de deficiência[22,35,44]. Verificou-se em mulheres com intolerância à glicose um declínio nos níveis plasmáticos de crómio em resposta a uma sobrecarga oral de glicose, o que sugere a existência de reservas inadequadas ou mesmo deficiência. A suplementação com levedura de cerveja levou ao aumento do crómio plasmático após a ingestão de glicose nos diabéticos tipo 2, o que não se verificou nos diabéticos tipo 1[25].

O teor de crómio no cabelo pode reflectir o Cr endógeno disponível para as células do folículo piloso[8,35] e, aparentemente, é proporcional às concentrações nos tecidos. Verificou-se que este parâmetro está diminuído em diabéticos tipo 2 e em doentes em NPT prolongada[44].

O doseamento do Cr urinário foi referido como um índice do estado nutricional de crómio[35]. Ele é utilizado como indicador da exposição excessiva ao Cr alimentar[35,37,44], dado que a administração de suplementos de crómio de forma a aumentar 5 vezes a sua ingestão levaram a um aumento proporcional da zincúria[44]. Também representa um indicador seguro da concentração de Cr sérico, uma vez que o Cr mobilizado dos órgãos e tecidos, é detectado no soro sanguíneo, filtrado no rim e rapidamente excretado na urina[27]. Genericamente, o crómio urinário é expresso como a razão entre o Cr e a creatinina, ou o Cr de 24 horas[44].

Na ausência de indicadores seguros do estado nutricional do crómio, deverá existir uma considerável diversidade no estado de crómio dos indivíduos participantes nos estudos que envolvem a sua suplementação[35]. O único indicador seguro é a avaliação dos valores sanguíneos de glicose, insulina, lípidos e/ou variáveis relacionadas, antes e após a suplementação em crómio[42,96].

7. DEFICIÊNCIA E SUPLEMENTAÇÃO NA DIABETES

7.1. Zinco

Durante muitos anos, os nutricionistas deram relativamente pouca atenção ao zinco, presumindo que na ausência de sinais de deficiência a ingestão seria suficiente[37].

A deficiência primária de zinco é verificada com maior frequência em doentes em NPT quando são fornecidas quantidades inadequadas de zinco[131]. Verificou-se que estes doentes desenvolviam, em 5 a 10 semanas após o início do suporte nutricional, um síndrome semelhante à *Acrodermatitis Enteropathica*[102]. Estes apresentam baixos níveis plasmáticos de zinco, embora a concentração deste nos eritrócitos se mantenha dentro dos valores normais, o que sugere uma redistribuição do zinco induzida pela sua falta[132]. Esta deficiência caracteriza-se, para além da acrodermatite com o aparecimento de lesões cutâneas que atingem a face e mãos, imunodepressão com aumento da susceptibilidade a infecções[102], alopécia, entre outras[133].

Algumas das alterações fisiológicas da deficiência de zinco incluem alterações metabólicas e endócrinas, tais como: alteração da secreção da insulina, diminuição da tolerância à glicose, elevação do colesterol, perturbação do metabolismo dos ácidos gordos essenciais e das prostaglandinas, aumento da peroxidação lipídica, aumento da absorção e da retenção do zinco alimentar, e diminuição das perdas urinárias e fecais[33]. Certas consequências fisiológicas e metabólicas da deficiência de zinco em humanos, não se manifestam com sinais e sintomas, mas são detectadas laboratorialmente[32]. Existem inúmeras condições clínicas relacionadas com a deficiência de zinco em humanos. (Anexo 4).

Uma vez que o zinco desempenha importantes funções na manutenção da homeostasia da glicose e da insulina, a sua deficiência conduz ao aumento da intolerância à glicose e resistência à insulina[7,30,33,64,93]. É frequente encontrar-se na diabetes, como consequência do défice crónico de zinco, hipozincemia, hiperzincúria[33,55,134] e depleção severa do zinco celular, o que constituem argumentos para a suplementação farmacológica de zinco a estes doentes[134]; contudo, há

referências que um suplemento de 660mg/dia na diabetes tipo 2 descompensada pode agravar a intolerância à glicose[55].

Doentes com complicações tardias da diabetes apresentam níveis séricos de zinco significativamente menores do que diabéticos sem complicações[64]. Dado que é constituinte de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase, e intervém no metabolismo glicídico e lipídico, o zinco pode exercer um efeito protector e aliviar ou retardar algumas das complicações associadas a esta patologia[30].

A hipersecreção de insulina aumenta a incidência de diabetes tipo 1 e tipo 2; assim, uma vez que o zinco previne a hiperinsulinemia, é importante evitar a sua deficiência como um meio de reduzir a incidência desta doença[30,135].

Embora o zinco esteja envolvido na esteroidogénese testicular, o seu papel na disfunção sexual de doentes diabéticos continua desconhecido. Não existem evidências que suportem a recomendação de suplementação de zinco para o tratamento da impotência nos diabéticos[25].

O papel da suplementação de zinco na cicatrização pode ser prioritário no controlo da diabetes[25]. Estudos desenvolvidos nesta área, sugerem que doentes com úlceras de perna ou problemas de cicatrização devem ser suplementados com zinco[16,25,26,55,132,136]. Verificou-se que as úlceras venosas de perna cicatrizavam mais rapidamente em doentes com níveis séricos de zinco superiores a 110mg/dl, antes e depois da suplementação, do que naqueles com baixos níveis séricos deste elemento[25,136].

Num estudo onde se pretendeu avaliar o papel do zinco e da insulina tópica na aceleração do processo de cicatrização, verificou-se que feridas de doentes diabéticos tratadas com insulina cicatrizavam mais rapidamente do que quando tratadas com sais. Contudo, ficou por esclarecer se o aumento da taxa de cicatrização se deveu à insulina (um reconhecido factor de crescimento), se ao zinco que ela contém, ou à combinação de ambos[137].

A deficiência conduz a deterioração da libertação da insulina, resistência à sua acção e intolerância à glicose; assim, muitos autores analisaram a possibilidade da suplementação de zinco

como coadjuvante na terapia dos doentes diabéticos[30]. Contudo, estudos nesta área conduziram a resultados contraditórios. A suplementação de diabéticos tipo 1, com 50mg/dia, durante 1 mês, levou ao aumento da zincúria e hiperzincemia, bem como da hemoglobina glicosilada, um indicador negativo do controlo glicémico[7,9,30,33]. No entanto, noutro estudo, a administração intraperitoneal de 100mg de zinco/kg de peso corporal, normalizou a hiperglicemia e restaurou a capacidade do tecido adiposo mobilizar a glicose, em ratos com diabetes induzida pela STZ, num período de 3 horas. Também se verificou que a administração oral de 210mg de cloreto de zinco/kg de peso corporal, diminuía em 50% a glicemia, em 2 horas[9,30,64]. O mecanismo pelo qual o zinco exerce este efeito não é claro[64].

O zinco é essencial para os sistemas de defesa imune, uma vez que regula a resposta imunitária a diversos níveis[30,37]. Uma ingestão insuficiente de zinco em animais experimentais provoca atrofia marcada do timo, redução do número leucócitos, diminuição das respostas imunes mediadas por anticorpos e células, e das respostas de hipersensibilidade retardada[37]. O zinco forma um complexo com a metalotioneína nas células β, protegendo-as contra a agressão dos radicais livres de oxigénio, que se tornam activos durante as respostas imunes mediadas por bactérias e vírus[30,135]. Na diabetes tipo 2, 660mg de sulfato de zinco, durante 6-8 semanas, não produziu efeitos na hemoglobina glicosilada e aumentou a resposta dos linfócitos T à fitohemaglutinina, especialmente nos doentes que apresentavam inicialmente baixos níveis séricos de zinco[7,9,25,30].

A diabetes mellitus não é simplesmente uma alteração da homeostasia de glicose são também observadas várias manifestações degenerativas tais como aceleração do envelhecimento, doença cardiovascular e lesões microvasculares que conduzem à retinopatia e glomerulopatia. Estas complicações da DM podem estar relacionadas com a hiperprodução de radicais livres e disfunção do sistema biológico antioxidante devido a uma actividade enzimática reduzida ou a um défice em micronutrientes[30,138]. O envolvimento do zinco na progressão da diabetes mellitus está mais provavelmente relacionado com o seu papel como micronutriente antioxidante. Algumas das suas possíveis acções antioxidantes são a protecção contra a depleção de vitamina E e a estabilização da

estrutura das membranas o que as torna mais resistentes à lesão oxidativa. O zinco também contribui para a estrutura da enzima antioxidante extracelular superóxido dismutase, manutenção das concentrações tecidulares de metalotioneína, um possível *scavenger* dos radicais livres[139], protecção dos grupos sulfidrilo contra a oxidação e inibição da produção de espécies de oxigénio reactivas pelos metais de transição pró-oxidantes, possivelmente através da competição com o ferro e cobre para os locais de ligação nas membranas celulares e em algumas proteínas[9,30]. Uma vez que se demonstrou que o stress oxidativo aumenta a incidência de retinopatia diabética propôs-se o zinco como agente terapêutico para proteger a retina das lesões induzidas pelos radicais livres[138].

O tratamento da deficiência de zinco conduz ao aumento da acção biológica da insulina e à diminuição da peroxidação lipídica[30]. Possivelmente, esta deficiência contribui para a tendência dos indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 exibirem vulnerabilidade à oxidação das lipoproteínas, a qual é um factor *major* para a aterosclerose e doença cardiovascular[140]. Chegou a aventar-se a possibilidade da deficiência relativa ou absoluta de zinco ter papel importante na patogenia da diabetes tipo 2[68]. A deficiência de zinco presente nestes diabéticos parece resultar da alteração da absorção de zinco e da sua excreção excessiva, que conduzem à diminuição da tolerância à glicose[68,140].

A diminuição da velocidade de crescimento em crianças diabéticas tem sido relacionada com um processo adaptativo à falta de zinco permitindo disponibilizá-lo para outros processos metabólicos[33]. O atraso de crescimento verificado em muitas crianças diabéticas sugere que as alterações induzidas pela diabetes no metabolismo do zinco podem ser funcionalmente importantes[24]. Constatou-se que a suplementação em zinco a crianças com diabetes tipo 1 aumentava o crescimento linear[85] e a velocidade de crescimento[26].

Muitas anomalias podem ser causadas pela deficiência de zinco. Nos diabéticos, a diminuição das defesas imunitárias e do processo de cicatrização, são particularmente importantes[112]. Outros efeitos conhecidos incluem dermatite ligeira a severa[31,37,112], diarreia, alopécia[31,37], hipogonadismo, nictalopia[112] e anorexia que surge muitas vezes associada a alterações do paladar e do

olfacto[31,33,112]. Recentemente, sabe-se também que esta deficiência pode estar relacionada com degenerescência macular, alterações neuropsiquiátricas e demência[112]. Pode também ocorrer edema da córnea que pode progredir para enevoamento e opacidade, conjuntivite seca ligeira que pode evoluir para xerose bilateral e queratomalácia[33].

A deficiência de zinco, num período de desenvolvimento precoce, pode ser altamente teratogénica[33]. *In vivo*, a deficiência marginal de zinco aumenta os efeitos teratogénicos da diabetes em mulheres diabéticas ou com défice de zinco [9,30]. É possível que a teratogenicidade da diabetes seja devida, em parte, à indução de deficiência de zinco no embrião ou no feto. O facto da descendência de ratos diabéticos apresentar baixas concentrações hepáticas de zinco comparativamente com o grupo testemunha, suportam esta hipótese[24].

A osteopenia e outras alterações ósseas, incluindo a diminuição da renovação óssea e paragem de crescimento, têm sido observadas em animais e humanos diabéticos, embora o mecanismo patofisiológico da osteopenia diabética continue por esclarecer. Tem sido referido que na diabetes a excreção urinária de cálcio, fósforo e zinco estão aumentadas. Num estudo em que foi investigada a ocorrência de osteoporose crónica em ratos com diabetes induzida pela STZ e os efeitos da deficiência de zinco na osteopenia diabética, verificou-se que o teor de cálcio e de fósforo nestes ratos com deficiência de zinco encontrava-se significativamente diminuído em relação ao grupo controlo. Ratos com deficiência ligeira de zinco excretavam mais cálcio e fósforo na urina e o teor destes minerais no osso estava diminuído. Verificou-se que o tratamento com insulina diminuiu as perdas urinárias de cálcio e de zinco, mas não as de fósforo, o que sugere que na deficiência crónica ligeira de zinco pode haver uma marcada osteoporose. Pode-se concluir que a deficiência ligeira de zinco pode exacerbar a osteoporose na diabetes[141].

O tratamento da deficiência de zinco requer a restituição adequada dos *pools* corporais e da concentração de zinco nos tecidos, o que envolve a administração de quantidades de zinco superiores às necessidades diárias, na forma de sais ou quelatos, ou de alimentos ricos em zinco[32]. O zinco está disponível em muitas preparações multivitamínicas e minerais, mas é melhor fornecido

como suplemento oral individual na forma de sulfato ou de gluconato[8]. O aumento da ingestão de alimentos ricos em zinco biodisponível e a restrição daqueles que contêm substâncias que comprometem o seu estado nutricional, são medidas para prevenir a deficiência e a necessidade de suplementação[112].

7.2. Crómio

A ingestão insuficiente de crómio conduz ao aparecimento de sinais e sintomas semelhantes aos observados na diabetes mellitus e doenças cardiovasculares[40,43,45,53,107,114]. A intolerância à glicose é geralmente um dos primeiros sinais da deficiência de crómio[92], seguida ou acompanhada por alterações da função da insulina e do metabolismo lipídico[36]. (Anexo 5)

A deficiência de crómio pode ter efeitos no desenvolvimento de certas formas de diabetes do adulto e de arteriosclerose[56]. Esta deficiência deve ser suspeitada na diabetes quando se desenvolve uma inexplicável resistência à insulina. Foi referido que a insulina, ou o estímulo que induz a sua secreção, pode mobilizar o crómio dos tecidos; em consequência, verifica-se um aumento agudo dos níveis plasmáticos deste elemento e aumento da sua excreção urinária. Assim, nos casos de hiperinsulinemia as necessidades de crómio estão aumentadas[92].

A deficiência marginal de crómio nos humanos parece relacionar-se não só com a intolerância à glicose, mas também com a resistência à insulina, hiperinsulinemia, glicosúria e dislipidemia[44,45].

A deficiência de crómio tem sido associada à: diabetes gestacional[53,81], diabetes mellitus tipo 1[53] e tipo 2[44,53,81,105,122,142], diabetes induzida pelos esteróides[53], e doenças coronária[81,122], cardiovascular[105,142] e aterosclerótica[24].

O papel regulador do crómio no metabolismo da glicose e insulina parece ser mais de foro nutricional do que farmacológico[9,36], pois apenas os sinais e sintomas causados pela deficiência de crómio podem ser melhorados pelo aumento da sua ingestão[36]. Assim, o crómio é mais eficaz se existir pelo menos uma deficiência marginal deste elemento. Isto foi demonstrado pela verificação de

melhorias nos níveis plasmáticos de glicose, insulina e glucagon quando se administraram suplementos da ordem dos 200μg/dia a diabéticos tipo 2 com uma dieta pobre em crómio[9].

Estudos em humanos com intolerância à glicose ligeira e severa demonstraram que a regulação da glicemia, elevação dos lípidos séricos e a necessidade de insulina exógena podem ser, em parte ou totalmente, normalizados pela suplementação em Cr[143]. A repleção de Cr após a depleção experimental, melhora a tolerância à glicose e reverte o aumento anormal da insulina e glucagon circulantes, em doentes com hiperglicemia ligeira[94]. O reconhecimento da capacidade do Cr em aumentar a sensibilidade à insulina advém da realização de diversos estudos que demonstraram que a suplementação em Cr na sua forma biologicamente activa pode reduzir as necessidades de insulina dos diabéticos tipo 1[41,42,53]. No entanto, também se verificou que o crómio pode potenciar os efeitos dos fármacos hipoglicemiantes orais nos diabéticos tipo 2[26,61].

A capacidade de retenção do crómio, que está comprometida nos diabéticos tipo 2, pode contribuir para a resistência à insulina existente nesta população. Comparando estes doentes com indivíduos saudáveis, verificou-se que os níveis plasmáticos médios de crómio eram 33% inferiores e que os valores urinários eram 100% mais elevados nos diabéticos, o que sugere uma ruptura na capacidade de manter um adequado estado nutricional de crómio[46].

Num estudo que envolveu a suplementação diária de 200 e 1000μg de Cr, na forma de picolinato, a diabéticos tipo 2, durante 4 meses. Verificou-se uma diminuição dos valores de glicemia pós-prandial no grupo que recebeu 1000μg, 2 meses depois. Após 4 meses estes valores eram baixos em ambos os grupos. Os níveis de insulina circulante diminuíram significativamente, e observou-se normalização dos níveis de HbA_{1C}. Os valores de colesterol total também diminuíram no grupo suplementado com 1000μg ao fim de 4 meses[53,96,114,144]. Dos resultados obtidos neste estudo, concluiu-se que a suplementação em Cr tem efeitos benéficos nos níveis de HbA_{1C}, glicose, insulina e lípidos em diabéticos tipo 2[51,96]. Estes efeitos foram mais pronunciados nos doentes que foram suplementados com doses superiores ao limite máximo recomendado[96,144].

A gravidez é um estado de insulino-resistência em que se o pâncreas não conseguir aumentar a produção de insulina e/ou eficácia para compensar as necessidades aumentadas, ocorre diabetes gestacional[53,145]. Esta caracteriza-se por intolerância à glicose, de grau variável, que se inicia ou é diagnosticada, pela primeira vez, durante a gravidez[1,2,3,17]. Ocorre em cerca de 4% das grávidas, e estima-se que 40% destas mulheres possam desenvolver diabetes tipo 2, no futuro[1,17].

A gravidez não só altera o metabolismo da glicose e insulina, mas também está associada à depleção das reservas de Cr[53,145]. Há referências de que as concentrações de Cr do cabelo de mulheres multíparas são significativamente inferiores aos das primíparas e que partos repetidos num período de 4 anos conduzem a diminuição destas reservas[53].

A suplementação de mulheres com diabetes gestacional com picolinato de Cr (4μg/kg/dia), durante 8 semanas, conduziu à diminuição dos valores de insulina e da glicemia em jejum, e reduziu o pico de resposta da glicose e insulina a uma sobrecarga de 100g de glicose. Contudo, em mulheres com intolerância à glicose severa esta dose de Cr parece não ter efeito[130]. Noutro estudo verificou-se que a suplementação com o dobro da dose utilizada no estudo anterior e durante o mesmo período de tempo melhorou a intolerância à glicose e reduziu a hipertrigliceridemia. Os autores concluíram que a suplementação em Cr deverá ser uma terapia auxiliar quando as estratégias alimentares não são suficientes para conseguir a normoglicemia nestas mulheres[53].

A administração de glicocorticóides leva à resistência à insulina e à diabetes, embora os mecanismos responsáveis sejam desconhecidos[115]. A diabetes induzida pelos esteróides é mais proeminente nos indivíduos com alterações da tolerância à glicose ou diabetes prévia. Uma vez que o Cr melhora a sensibilidade à insulina e os glicorticóides aumentam as perdas de Cr, pensa-se que este elemento possa estar envolvido na prevenção e regulação deste tipo de diabetes[53].

Demonstrou-se que a diabetes mellitus pode ser consequência da deficiência de crómio em animais de experiência e humanos mantidos com suporte nutricional por via parentérica por longos períodos de tempo[8,35,88,146], desde que o crómio não estivesse presente nas soluções[35]. O papel fundamental do crómio em humanos foi pela primeira vez demonstrado num doente com suporte

nutricional por via parentérica, durante mais de 3,5 anos, que manifestava sinais evidentes de diabetes, incluindo intolerância à glicose severa, perda de peso, neuropatia periférica e alterações do metabolismo energético[36]. Os sintomas eram refractários à insulina exógena, mas eram minorados com a adição de crómio à solução de NPT[36,95]. As suas necessidades de insulina exógena diminuíram de 45 para zero Unidades, após a adição de Cr[96]. Pouco tempo depois, outros doentes em NPT que exibiam alterações do metabolismo da glicose beneficiaram igualmente da suplementação em crómio[34].

A deficiência de crómio descrita em adultos e crianças com nutrição parentérica prolongada, caracteriza-se por hiperglicemia por insulino-resistência, elevação dos lípidos séricos, perda de peso, ataxia, neuropatia periférica e encefalopatia[22,37]. É de salientar que os adultos respondem ao cloreto de crómio endovenoso, mas a resposta a este, em crianças, é menos conclusiva[37]. No que concerne à suplementação oral em Cr, as crianças geralmente respondem ao Cr num período de 18 horas, enquanto que nos adultos esta resposta pode demorar algumas semanas[78].

Os sinais e sintomas de deficiência de crómio não se limitam a indivíduos com NPT[34,42,96]. A eficácia do crómio na população em geral relaciona-se com a prevenção da sua deficiência ou redução do risco de doenças crónicas[114].

Está descrito que o crómio tem efeitos benéficos no controlo quer das respostas hiperglicémicas quer das hipoglicémicas[37]. A função do Cr no metabolismo da glicose e da insulina é principalmente devida à sua acção na regulação da insulina. A ingestão adequada deste elemento conduz à normalização dos níveis de insulina, com diminuição da glicose sanguínea em indivíduos com glicemias elevadas, ou aumento nos indivíduos com glicemias reduzidas, sem efeitos observáveis naqueles com tolerância à glicose normal[42].

De 15 estudos revistos, nos quais indivíduos com diminuição da tolerância à glicose foram suplementados com crómio trivalente, em 12, a suplementação em crómio aumentou a eficiência da insulina ou teve efeitos benéficos no perfil lipídico[35,80]. As razões da falta de resposta ao crómio nos restantes estudos são desconhecidas; no entanto, sabe-se que a depleção de crómio não é a única

causa da diminuição da tolerância à glicose, e que a resposta à suplementação em crómio pode ser esperada apenas se os indivíduos apresentarem depleção deste elemento[35].

Num estudo em que se suplementou um grupo de indivíduos com hipoglicemia reactiva, verificou-se um aumento da tolerância à glicose, do número e da afinidade dos receptores da insulina e dos níveis séricos de Cr. Também se registou uma melhoria dos valores glicémicos e dos sintomas de hipoglicemia. No grupo controlo apenas se verificou aumento das concentrações séricas de Cr. Estes resultados fazem supor que o défice nutricional de Cr, ou do seu metabolismo, pode ser um factor a considerar na etiologia da hipoglicemia reactiva[52]. Nestes doentes, na presença de crómio, verifica-se um aumento da resposta da insulina à alteração dos níveis de glicose sanguínea e a uma normalização mais rápida, permitindo menores oscilações dos valores glicémicos[42].

Indivíduos com valores elevados de insulina em resposta a uma sobrecarga glicídica parecem perder a capacidade para mobilizar o Cr em quantidades suficientes para combater esse excesso. Não havendo crómio suficiente para potenciar a acção da insulina, o organismo produz menores quantidades desta hormona, não conseguindo dar resposta à sobrecarga glicídica[105].

Estudos da acção do crómio trivalente no controlo da diabetes, apresentaram resultados inconsistentes, o que gerou cepticismo acerca da essencialidade deste elemento. É de realçar que estes estudos são dificultados pela natureza multifactorial do metabolismo anormal da glicose e da insulina presentes na doença[37].

A deficiência de crómio observada em determinados indivíduos pode ser causa da intolerância à glicose verificada[19]. Contudo, não se sabe se a deficiência é consequência ou causa da doença[24]. Alguns autores referem que a deficiência de crómio é sobretudo consequência da diabetes e que a suplementação em crómio nos diabéticos é indispensável uma vez que pode melhorar a intolerância à glicose e os níveis glicémicos[76].

O envelhecimento está relacionado com o aumento da glicose sanguínea, insulina circulante, colesterol e triglicéridos séricos, e diminuição das HDL-colesterol, condução nervosa e massa muscular. Estas alterações também ocorrem na deficiência de Cr[59].

Os níveis de crómio na urina aumentam com a idade e a sua concentração sérica diminui, o que reflecte que o envelhecimento provavelmente diminui a retenção de crómio e altera o seu metabolismo. Assim, a suplementação de determinadas quantidades de crómio torna-se desejável, quer haja ou não anomalias metabólicas intrínsecas que diminuam os seus níveis. Recomenda-se a suplementação de crómio a idosos diabéticos de acordo com o seu estado nutricional[76].

Num estudo onde indivíduos diabéticos receberam 1,6g de levedura de cerveja (equivalente a 30 μg de crómio), verificou-se uma diminuição de 17% nos níveis de hemoglobina glicosilada e um aumento de 36% nos níveis de HDL-colesterol[25]. Noutro estudo, verificou-se melhoria significativa na tolerância à glicose e lípidos totais quando dietas de idosos foram suplementadas com 9g de levedura de cerveja[26].

Diversos estudos referem que a suplementação diária de 200μg de crómio (na forma elementar ou como levedura de cerveja) pode reduzir em 5-12% os valores de colesterol total plasmático e aumentar cerca de 8-36% as HDL-colesterol, sem alterar os níveis séricos de triglicéridos. É possível que a suplementação em crómio melhore o perfil lipídico e aumente a acção da insulina apenas em doentes com deficiência franca de crómio[25].

A prevalência de deficiência de crómio nos diabéticos é desconhecida[25]. Alguns autores referem que maioria dos diabéticos aparentemente não apresentam deficiência de crómio [1,12,25,148], pelo que não recomendam a sua suplementação[148]. Embora a deficiência severa possa levar a intolerância à glicose, o seu papel na patogénese da diabetes parece não ser significativo [25,55]. Contudo, a falta de meios para avaliar o estado de crómio, limitam as investigações[55].

Até que futuras pesquisas confirmem os benefícios dos suplementos de crómio, a *American Diabetes Association* não recomenda a suplementação, excepto nos casos de deficiência evidente[26].

8. CONCLUSÃO

O papel dos nutrientes no controlo da diabetes requer maior investigação; no entanto, os dados actualmente disponíveis sugerem que algumas substâncias são capazes de influenciar positivamente este distúrbio. O zinco e o crómio são apenas alguns dos minerais que, ao que tudo indica, estão relacionados com a resistência à insulina ou com o seu controlo, sendo observados efeitos desde a biossíntese desta hormona ao seu armazenamento, libertação e acção.

Com base nos conhecimentos actuais, não se pode ignorar a possibilidade de que um baixo estado nutricional de crómio possa ser, em parte, responsável por alguns casos de diminuição da tolerância à glicose, hiperglicemia, hipoglicemia, glicosúria e refractividade à insulina. No que respeita ao zinco, continua-se sem se compreender completamente a origem metabólica das alterações patológicas da deficiência na diabetes, embora se tenha colocado a hipótese do seu défice estar envolvido na patogenia da diabetes tipo 2.

Maior investigação nesta área poderia trazer-nos informações potencialmente importantes acerca das interacções destes elementos com outros factores de risco, particularmente alimentares, para patologias como a Diabetes mellitus.

Ainda que tenham sido feitos muitos progressos nos últimos anos na tentativa duma melhor compreensão no que concerne ao aparecimento e desenvolvimento das complicações da diabetes, e do facto destas serem susceptíveis de modulação dietética, estamos ainda longe de poder aconselhar uma suplementação específica de micronutrientes na diabetes.

Embora os resultados de alguns estudos indiquem que os doentes diabéticos podem ter necessidades em micronutrientes aumentadas em relação às da população em geral, ainda existem muitas lacunas no conhecimento acerca das necessidades nutricionais exactas destes elementos, em parte devido aos métodos de avaliação actuais não serem precisos. Assim, até que recomendações concretas sejam determinadas, a melhor segurança duma ingestão adequada, que não conduza à deficiência destes nutrientes, será o consumo duma alimentação variada e equilibrada, e baseada na história alimentar e clínica do doente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franz, Marion J. *Medical Nutrition Therapy for Diabetes Mellitus and Hypoglycemia of Nondiabetic Origin*. In: Mahan, L. Kathleen; Escoot-Stump, Sylvia, eds. *Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000: 742-780.
2. Grupo de Estudo da Diabetes Mellitus - Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. *Novos Aspectos da Classificação, Nomenclatura e Critérios de Diagnóstico da Diabetes Mellitus*. Arquivos de Medicina. 1999; 13 (3):141-146.
3. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care. 2000; 23(1 Suppl): 4S-19S.
4. Stachura, Max E. *Pathophysiology*. In: Powers, Margaret A., eds. *Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy*. Maryland: An Aspen Publication, 1996: 3-14.
5. Lisboa, Madalena E.; Duarte, Rui. *Classificação e Diagnóstico*. In: Duarte, Rui. *Diabetologia Clínica*. Lisboa: Lidel, Edições Técnicas, 1997: 43-58.
6. Unger, R.H.; Foster, D.W. *Diabetes Mellitus*. In: Wilson, J.D.; Foster, D.W.; Kronenberg, H.M.; Larsen, P.R., eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 973-1059.
7. Santos, Lèlita da Conceição. Tese de Doutoramento: *Micronutrientes, Nutrição Humana e Diabetes Mellitus*. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coimbra, 1999.
8. Alpers, D.H.; Stenson, W.F.; Bier, D.M. *Manual of Nutritional Therapeutics*. 3rd ed. Boston: Little Brown, 1995.
9. Thompson, K.H.; Godin, D.V. *Micronutrients and Antioxidants in the Progression of Diabetes*. Nutrition Research. 1995; 15(9): 1377-1410.

10. Molitch, Mark E. *Complications of Diabetes Mellitus and Implications for Nutrition Therapy*. In: Powers, Margaret A., eds. *Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy*. Maryland: An Aspen Publication, 1996: 15-30.

11. VERIS. Sumario de Investigación. *Avances en Vitaminas Antioxidantes*. Nutrición Clinica. 1999; 92(2): 62-68.

12. American Diabetes Association, Clinical Practice Recommendations 2000. *Nutrition Recommendations and Principles for People with Diabetes Mellitus*. Diabetes Care. 2000; 23(1 Suppl): 43S-46S.

13. Powers, Margaret A. *Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. In: Powers, Margaret A., eds. *Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy*. Maryland: An Aspen Publication, 1996: 33-48.

14. The Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), 1999. *Recommendations for the Nutritional Management of Patients with Diabetes Mellitus*. European Journal of Clinical Nutrition. 2000; 54: 353-355.

15. Randecker, G.A.; Smiciklas-Wright, H.; McKenzie, J.M.; Shannon, B.M.; Mitchell, D.C.; Becker, D.J.; Kieselhorst, K. *The Dietary Intake of Children with IDDM*. Diabetes Care. 1996; 19(12): 1370-1374.

16. Schmidt, L.E.; Arfken, C.L.; Heins, J.M. *Evaluation of Nutrient Intake in Subjects with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. J Am Diet Assoc. 1994; 94(7): 773-774.

17. Nelson, Jennifer K.; Moxness, Karen E.; Jensen, Michael D.; Gastineau, Clifford F. *Diet Nutrition: A Handbook of Nutrition Practices*. 7th ed. St. Louis: Mosby, 1994.

18. Gidden, F.; Shenkin, A. *Clinical Micronutrition*. Nursing Times. 1997; 93(25): 1-6.

19. Anderson, John J.B. *Minerals*. In: Mahan, L. Kathleen; Escoot-Stump, Sylvia, eds. *Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000: 110-152.

20. Mayes, Peter A. *Nutrition*. In: Murray, Robert K.; Granner, Daryl K.; Mayes, Peter A.; Rodwell, Victor W., eds. *Harper's Biochemistry*. 25th ed. Connecticut: Appletor & Lange, 2000: 653-661.

21. Lall, S.B.; Singh, B.; Gulati, K.; Seth, S.D. *Role of Nutrition in Toxic Injury*. Indian J Exp Biol. 1999; 37(2): 109-116.

22. Mann, Jim.; Truswell, A. Stewart. *Essentials of Human Nutrition*. Oxford: Oxford University Press, 1998.

23. Bell, R.C.; Sakanashi, T.M.; Keen, C.L.; Finegood, D.T. *High Fructose significantly Reduces Kidney Copper Concentrations in Diabetic Islet Transplanted Rats*. Biol Trace Elem Res. 1998; 61(2): 137-149.

24. Committee on Diet and Health, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. *Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk*. Washington: National Academy Press, 1989.

25. Mooradian, A.D.; Faillã, M.; Hoogwerf, B.; Maryniuk, M.; Wylie-Rosett, J. *Selected Vitamins and Minerals in Diabetes*. Diabetes Care. 1994; 17(5): 464-479.

26. Maryniuk, Melinda Downie. *Eclectic Issues in Diabetes Nutrition Therapy*. In: Powers, Margaret A., eds. *Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy*. Maryland: An Aspen Publication, 1996: 458-470.

27. Anderson, Richard A.; Bryden, Noella A.; Patterson, Kristine Y.; Veillon, Claude; Andon, Mark B.; Moser-Veillon, Phylis B. *Breast Milk Chromium and its Association with Chromium Intake, Chromium Excretion, and Serum Chromium*. Am J Clin Nutr. 1993; 57: 519-523.

28. Hambidge, Michael. *Déficits Cliniques en Oligo-éléments. Quand en Suspecter l'existence*. In: Nestlé Nutrition (N.N.), eds. *Les Oligo-éléments en Nutrition Pédiatrique*. s.1.: N.N., 1986.

29. Walter, R.M. and Associates. *Copper, Zinc, Manganese and Magnesium Status and Complications of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care. 1991; 14(11): 1050-1056.

30. Ortega, R.M.; Andrés, P.; López-Sobaler, A.M.; Quintas, E.; Navia, B.; Requejo, A.M. *Problemática del Paciente Diabético en Relación com el Cinc*. Nutrición Clinica. 1997; 233(6): 37-44.

31. Solomons, N.W. *Zinc*. In: Sadler, M.J.; Strain, J.J.; Caballero, B., eds. *Encyclopedia of Human Nutrition*. San Diego: Academic Press, 1999: 1967-1973.

32. Solomons, N.W. *Zinc*. In: Macrae, R.; Robinson, R.K.; Sadler, M.J., eds. *Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition*. San Diego: Academic Press, 1993: 4980-4994.

33. King, J.C.; Keen, C.L. *Zinc*. In: Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M.; Ross, A.C., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1999: 223-239.

34. Nielsen, F.H. *Chromium*. In: Shils, M.S.; Olson, J.A.; Shike, M., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 264-268.

35. Stoecker, B.J. *Chromium*. In: Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M.; Ross, A.C., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1999: 277-282.

36. Anderson, R. *Chromium*. In: Macrae, R.; Robinson, R.K.; Sadler, M.J., eds. *Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition*. San Diego: Academic Press, 1993: 972-979.

37. Hallberg, L.; Sandström, B.; Ralph, A.; Arthur, J. *Iron, zinc and other trace elements*. In: Garrow, J.S.; James, W.P.T.; Ralph, A., eds. *Human Nutrition and Dietetics*. 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2000: 177-209.

38. Hallberg, L.; Sandström, B.; Aggett, P.J. *Iron, zinc and other trace elements*. In: Garrow, J.S.; James, W.P.T.; Ralph, A., eds. *Human Nutrition and Dietetics*. 9th ed. London: Churchill Livingstone, 1993: 174-203.

39. Cousins, R.J. *Zinc*. In: Ziegler, E.E.; Filer, L.J. Jr., eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. Washington, DC: ILSI Press, 1996: 293-306.

40. Barceloux, Donald G. *Chromium*. Clinical Toxicology. 1999; 37(2): 173-194.

41. Jeejeebhoy, Khursheed N. *The Role of Chromium in Nutrition and Therapeutics and As a Potential Toxin*. Nutr Rev. 1999; 57(11): 329-335.

42. Anderson, R.A. *Chromium*. In: Sadler, M.J.; Strain, J.J.; Caballero, B., eds. *Encyclopedia of Human Nutrition*. San Diego: Academic Press, 1999: 388-394.

43. Anderson, R.A. *Chromium as an Essencial Nutrient for Humans*. Regul Toxicol Pharmacol. 1997; 26(1Pt2): 35S-41S. (Abstract)

44. Gibson, Rosalind S. *Principles of Nutritional Assessment*. New York: Oxford University Press, 1990.

45. Alter, Lisa. *Minerals: Gifts from the Earth*. In: DuPuy, Nancy A.; Mermal, Virginia L. *Focus on Nutrition*. St. Louis: Mosby, 1995.

46. Kelly, G.S. *Insulin Resistance: Lifestyle and Nutritional Interventions*. Altern Med Rev. 2000; 5(2): 109-132.

47. Abraham, A.S.; Brooks, B.A.; Eylath, Uri. *The Effects of Chromium Supplementation on Serum Glucose and Lipids in Patients with and without Non-Insulin-Dependent Diabetes*. Metabolism. 1992; 41(7): 768-771.

48. Anderson, Richard A. *Effects of Chromium on Body Composition and Weight Loss*. Nutr Rev. 1998; 56(9): 266-270.

49. Anderson, R.A. *Nutritional Factors Influencing the Glucose/Insulin System: Chromium*. J Am Coll Nutr. 1997; 16(5): 404-410. (Abstract)

50. Anderson, R.A. *Chromium, Glucose Intolerance and Diabetes*. J Am Coll Nutr. 1998; 17(6): 548-555.

51. Anderson, R.A. *Role of Dietary Factors: Micromutrientes*. Nutrition Reviews. 2000; 58(3) (Part II): S10-S11.

52. Anderson, Richard A.; Polansky, Marilyn M.; Bryden, Noella A.; Bhathena, Sam J.; Canary, John. *Effects of Supplemental Chromium on Patients with Symptoms of Reactive Hipoglycemia*. Metabolism. 1987; 36(4): 351-355.

53. Anderson, R.A. *Chromium in the Prevention and Control of Diabetes*. Diabetes & Metabolism (Paris). 2000; 26(1): 22-27.

54. Vincent, John B. *Quest for the Molecular Mechanism of Chromium Action and its Relationship to Diabetes*. Nutr Rev. 2000; 58(3 Part I): 67-72.

55. Lean, M.E.J.; Ha, T.K.K. *Nutrition and dietary advice for diabetes*. In: Garrow, J.S.; James, W.P.T.; Ralph, A., eds. *Human Nutrition and Dietetics*. 10th ed. London: Churchill Livingstone, 2000: 605-620.

56. Dubois, F.; Belleville, F. [*Chromium: Physiologic Role and Implications in Human Pathology*]. Pathol Biol. (Paris). 1991; 39(8): 801-808. (Abstract)

57. Lebenthal, Emanuel. *Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1989.

58. Mahdi, Ghanim S.; Naismith, Donald J. *Role of Chromium in Barley in Modulating the Symptoms of Diabetes*. Ann Nutr Metab. 1991; 35:65-70.

59. Davies, Stephen; Howard, John McLaren; Hunnisett, Adrian; Howard, Mark. *Age-Related Decreases in Chromium Levels in 51,665 Hair, Sweat, amd Serum Samples from 40,872 Patients – Implications for the Prevention of Cardiovascular Disease and Type II Diabetes Mellitus*. Metabolism. 1997; 46(5): 469-473.

60. Napier, Kristine M. *How Nutrition Works*. California: Ziff-Davis Press: 1995.

61. Mason, Pamela. *Handbook of Dietary Supplements: Vitamins and other Health Supplements*. London: Blackwell Science, 1995.

62. Guyton, Arthur C.; Hall, John E. *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996.

63. Gormley, James J. *Dietary Chromium is Safe and Elemental to Good Health*. Better Nutrition, 1997; 59(3): 18-21.

64. Brandão-Neto, José; Bruno da Silva, Carlos A.; Figueiredo, Nancy Bueno; Shuhama, Tadao; Cunha, Nara F.; Dourado, Fernada B.D.; Naves, Luciana A. *Lack of Acute Zinc Effects in Glucose Metabolism in Health and Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients*. BioMetals. 1999; 12(2): 121-125.

65. Isbir, T.; Tamer, L.; Taylor, A.; Isbir, M. *Zinc, Copper and Magnesium Status in Insulin-Dependent Diabetes*. Diabetes Res. 1994; 26(1): 41-45.

66. Song, M.J.; Rosenthal, M.J.; Naliboff, B.D.; Phanumas, L.; Kang, K.W. *Effects of Bovine Prostate Powder on Zinc, Glucose, and Insulin Metabolism in Old Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. Metabolism. 1998; 47(1): 39-43.

67. Marchesini, Guilio; Bugianesi, Elisabetta; Ronchi, Michela; Flamia, Rita; Thomaseth, Karl; Pacini, Giovanni. *Zinc Supplementation Improves Glucose Disposal in Patients with Cirrhosis*. Metabolism. 1998; 47(7). 792-798.

68. Raz, I.; Karsai, D.; Katz, M. *The Influence of Zinc Supplementation on Glucose Homeostasis in NIDDM*. Diabetes Res. 1989; 11: 73-79.

69. Brody, Tom. *Nutritional Biochemistry*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999.

70. Aggett, P.J. *Physiology and Metabolism of Essential Trace Elements: An Outline*. Clinics in Endocrinology and Metabolism. 1995; 14(3): 513-543.

71. Granner, Daryl K. *Hormones of the Pancreas and Gastrointestinal Tract*. In: Murray, Robert K.; Granner, Daryl K.; Mayes, Peter A.; Rodwell, Victor W., eds. *Harper's Biochemistry*. 25th ed. Connecticut: Appletor & Lange, 2000: 610-626.

72. Qian, Wei-Jun; Aspinwall, Craig A.; Battiste, Merle A.; Kennedy, Robert T. *Detection of Secretion from Single Pancreatic β-Cells using Extracellular Fluorogenic Reactions and Confocal Fluorescence Microscopy*. Anal Chem. 2000; 72(4): 711-717.

73. Chen, Ming-Der; Liou, Shy-Jane; Lin, Pi-Yau; Yang, Vivian C.; Alexander, Paul S. Lin, Wen-Han. *Effects of Zinc Supplementation on the Plasma Glucose Level and Insulin Activity in Genetically Obese (ob/ob) Mice*. Biol Trace Elem Res. 1998; 61: 303-311.

74. Chausmer, A.B. *Zinc, Insulin and Diabetes*. J Am Coll Nutr. 1998; 17(2): 109-115. (Abstract)

75. Faure, P.; Roussel, A.; Coudray, C.; Richard, M.J.; Halimi, S.; Favier, A. *Zinc and Insulin Sensitivity*. Biol Trace Elem Res. 1992; 32: 305-310. (Abstract)

76. Ding, W.; Chai, Z.; Duan, P.; Feng, W.; Qian, Q. *Serum and Urine Chromium Concentrations in Elderly Diabetics*. Biol Trace Elem Res. 1998; 63(3): 231-237.

77. Schlenker, Eleanor D. *Nutrition in Aging*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1993.

78. Littlefield, Danielle. Letters to the Editor: *Chromium Decreases Blood Glucose in a Patient with Diabetes*. J Am Diet Assoc. 1994; 94(12): 1368.

79. Lee, N.A.; Reasner, C.A. *Beneficial Effect of Chromium on Serum Triglyceride Levels in NIDDM*. Diabetes Care. 1994; 17(12): 1449-1452.

80. Stoecker, B.J. *Chromium*. In: Ziegler, E.E.; Filer, L.J. Jr., eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. Washington, DC: ILSI Press, 1996: 344-352.

81. Wilson, Bruce E.; Gondy, Anita. *Effects of Chromium Supplementation on Fasting Insulin Levels and Lipid Parameters in Health, Non-Obese Young Subjects*. Diabetes Res Clin Pract. 1995; 28: 179-184.

82. Hara, Hiroshi; Konishi, Ayako; Kasai, Takanori. *Contribution of the Cecum and Colon to Zinc Absorption in Rats*. J Nutr. 2000; 130(1): 83-89.

83. Escobar, Oscar; Sandoval, Manuel; Vargas, Alfonso; Hempe, James M. *Role of Metallothionein and Cysteine-Rich Intestinal Protein in the Regulation of Zinc Absorption by Diabetic Rats*. Pediatric Res. 1995; 37(3): 321-327.

84. King, J.C.; Keen, C.L. *Zinc*. In: Shils, M.S.; Olson, J.A.; Shike, M., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994: 214-230.

85. Lönnerdal, Bo. *Dietary Factors Influencing Zinc Absorption*. J Nutr. 2000; 130(5 Suppl): 1378S-1383S.

86. Gibson, R.S.; Yeudall, F.; Drost, N.; Mtitimuni, B.; Cullinan, T. *Dietary Interventions to Prevent Zinc Deficiency*. Am J Clin Nutr. 1998; 68(2 Suppl): 484S-487S.

87. Easley, David; Krebs, Nancy; Jefferson, Mary; Miller, Leland; Erskine, Jamie; Accurso, Frank; Michael Hambidge, M. *Effect of Pancreatic Enzymes on Zinc Absorption In Cystic Fibrosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1998; 26(2): 136-139.

88. Subcommittee on the Tenth Edition of the RDA's, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. *Recommended Dietary Allowances*. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.

89. King, Janet C.; Shames, David M.; Woodhouse, Leslie R. *Zinc Homeostasis in Humans*. J Nutr. 2000; 130(5 Suppl): 1360S-1366S.

90. Cunningham, John J.; Fu, Aizhong; Mearkle, Patricia L.; Glenn Brown, R. *Hyperzincuria in Individuals with Insulin-Dependet Diabetes Mellitus: Concurrent Zinc Status and the Effect of High-Dose Zinc Supplementation*. Metabolism. 1994; 43(12): 1558-1562.

91. Pedrosa, Lúcia F.C.; Ferreira, Sandra R.G.; Cesarini, Paulo R.; Cozzolino, Silvia M.F. *Influence of Glycemic Control on Zinc Urinary Excretion in Patients with Type 1 Diabetes*. Diabetes Care. 1999; 22(2): 362-363.

92. Prasad, Ananda S. *Diagnostic Approaches to Trace Element Deficiencies*. In: Chandra, Ranjit Kuman, eds. *Trace Elements in Nutrition of Children*. Nestlé Nutrition, Workshop Series, Vol 8. New York: Nestlé Nutrition, Raven Press, 1985: 17-40.

93. El-Yazigi, Adnan; Hannan, Nazma; Raines, Dale A. *Effect of Diabetic State and Related Disorders on the Urinary Excretion of Magnesium and Zinc in Patients*. Diabetes Res. 1993; 22(2): 67-75.

94. Porter, David J.; Raymond, Lawrence W.; Anastasio, Geraldine D. *Chromium: Friend or Foe?*. Arch Fam Med. 1999; 8(5): 386-390.

95. Vincent, John B. *The Biochemistry of Chromium*. J Nutr. 2000; 130(4): 715-718.

96. Anderson, Richard A.; Cheng, Nanzheng; Bryden, Noella A.; Polansky, Marilyn M.; Cheng, Nanping; Chi, Jiaming; Feng, Jinguang. *Elevated Intakes of Supplemental Chromium Improve Glucose and Insulin Variables in Individuals with Type 2 Diabetes*. Diabetes. 1997; 46(11): 1786-1791.

97. Mertz, Walter. *Rôle Métabolique des Oligo-éléments*. In: Nestlé Nutrition (N.N.), eds. *Les Oligo-éléments en Nutrition Pédiatrique*. s.1.: N.N., 1986.

98. Adrian, J.; Legrand, G.; Frangne, R. *Dictionary of Food and Nutrition*. Chichester: Ellis Horwood, 1988.

99. Striffler, J.S.; Law, J.S.; Polansky, M.M.; Bhathena, S.J.; Anderson, R.A. *Chromium Improves Insulin Response to Glucose in Rats*. Metabolism. 1995; 44(10): 1314-1320.

100. Sargent, T.D.; Lim, T.H.; Jenson, R.L. *Reduced Chromium Retention in Patients with Hemochromatosis, a Possible Basis of Hemochromatotic Diabetes*. Metabolism. 1979; 28(1): 70-79. (Abstract)

101. Mertz, Walter. *Confirmation: Chromium Levels in Serum, Hair, and Sweat Decline with Age*. Nutr Rev. 1997; 55(10): 373-375.

102. Jeejeebhoy, K.N.; Cheong, W.K. *Essential Trace Metals: Deficiencies and Requirements*. In: Fischer Josef, E., eds. *Nutrition and Metabolism in the Surgical Patient*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1995: 295-305.

103. Anderson, Richard A. *Nutritional Role of Chromium*. Sci Total Environ. 1981; 17(1): 13-29.

104. Stearns, Diane M.; Wise, John P.; Patierno, Steven R.; Wetterhahn, Karen E. *Chromium (III) Picolinate Produces Chromossome Damage in Chinese Hamster Ovary Cells*. FASEB J. 1995; 9(12): 1643-1648.

105. Anderson, Richard A.; Bryden, Noella A.; Polansky, Marilyn M.; Reiser, Sheldon. *Urinary Chromium Excretion and Insulinogenic Properties of Carbohydrates*. Am J Clin Nutr. 1990; 51: 864-868.

106. Mertz, Walter. *A Balanced Approach to Nutrition for Health: The Need for Biologically Essential Minerals and Vitamins*. J Am Diet Assoc. 1994; 94(11):1259-1262.

107. Davis, Michele C.; Sumrall, Heather K.; Vincent, John B. *A Biologically Active Form of Chromium May Activate a Membrane Phosphotyrosine Phosphatase (PTP)*. Biochemistry. 1996; 35(39): 12963-12969.

108. Romero, R.A.; Salgado, O.; Rodríguez-Iturbe, B.; Tahán, J.E. *Blood Levels of Chromium in Diabetic and Nondiabetic Hemodialysis Patients.* Transplantation Proceedings. 1996; 28(6): 3382-3384.

109. Haglund, Bengt; Rychenberg, Katarina; Selinus, Olle; Dahlquist, Gisela. *Evidence of a Relationship Between Chilhood-Onset Type I Diabetes and Low Groundwater Concentration of Zinc.* Diabetes Care. 1996; 19(8): 873-875.

110. Favier, M.; Hininger, I. *Recommandations pour la Pratique Clinique. Oligoéléments: Zinc, Cuivre, Sélénium, Chrome.* J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1997; 26: 109-114.

111. McCarty, M.F. *Complementary Measures for Promoting Insulin Sensivity in Skeletal Muscle.* Med Hypotheses. 1998; 51(6): 451-464.

112. Sandstead, Harold H.; Egger, Norman G. *Is Zinc Nutriture a Problem in Persons with Diabetes Mellitus?.* Am J Clin Nutr. 1997; 66(3): 681-682.

113. Williams, Sue Rodwell. *Basic Nutrition and Diet Therapy.* 10th ed. St. Louis: Mosby, 1995.

114. Preuss, H.G.; Anderson, R.A. *Chromium Update: Examining Recent Literature 1997-1998.* Curr Opin Clin Nutr Metabol Care. 1998; 1(6): 509-512. (Abstract)

115. Ravina, A.; Slezak, L.; Mirsky, N.; Bryden, N.A.; Anderson, R.A. *Reversal of Costicosteroid-Induced Diabetes Mellitus with Supplemental Chromium.* Diabetes Med. 1999; 16(2): 164-167.

116. Thomas, V.L.; Gropper, S.S. *Effect of Chromium Nicotinic Acid Supplementation on Selected Cardiovascular Disease Risk Factors.* Biol Trace Elem Res. 1996; 55(3):297-305. (Abstract)

117. Trow, L.G.; Lewis, J.; Greenwood, R.H.; Sampson, M.J.; Self, K.A.; Crews, H.M.; Fairweather Tait, S.J. *Lack of Effect of Dietary Chromium Supplementation on Glucose Tolerance, Plasma Insulin and Lipoprotein Levels in Patients with Type 2 Diabetes.* Int J Vitam Nutr Res. 2000; 70(1): 14-18. (Abstract)

118. Andreson, Richard A.; Kozlovsky, Adriane S. *Chromium Intake, Absorption and Excretion of Subjects Consuming Self-Selected Diets.* Am J Clin Nutr. 1985; 41: 1177-1183.

119. Mahdi, Ghanim S. Letters to the Editor: *Chromium in Barley Potenciates Insulin.* Am J Clin Nutr. 1995; 61: 614-617.

120. Mahdi, Ghanim S. Letters to the Editor: *Barley as High-Chromium Food.* J Am Diet Assoc. 1995; 95 (7): 749.

121. Mahdi, G.S.; Naismith, D.J.; Price, R.G.; Taylor, S.A.; Risteli, J.; Risteli, L. *Modulating Influence of Barley on the Altered Metabolism Of Glucose and of Basement Membranes in the Diabetic Rat.* Ann Nutr Metabol. 1994; 38(2): 61-67.

122. Wardlaw, Gordon M.; Insel, Paul M.; Seyler, Marcia. *Contemporary Nutrition Issues and Insights.* 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1994.

123. Kumar, R.; Stivastava, P.K.; Stivastava, S.P. *Leaching of Heavy Metals (Cr, Fe, and Ni) from Stainless Steel Utensils in Food Simulants and Food Materials.* Bull Environ Contam Toxicol. 1994; 53: 259-266.

124. Mossop, R.T. *Trivalent Chromium, in atherosclerosis and Diabetes.* Cent Afr J Med. 1991; 37(11): 369-374. (Abstract)

125. Hathcock, J.N. *Vitamins and Minerals: efficacy and safety.* Am J Clin Nutr. 1997; 66(2): 427-437.

126. Hathcock, J.N. *Safety for Nutrients.* J Nutr. 1996; 126(9 Suppl): 2386S-2389S.

127. Davis, Cindy D.; Milne, David B.; Nielsen, Forrest H. *Changes in Dietary Zinc and Copper Affect Zinc-Status Indicators of Postmenopausal Women, Notably, Extracellular Superoxide Dismutase and Amyloid Precursor Proteins.* Am J Clin Nutr. 2000; 71(3): 781-788.

128. Brown, Rex O.; Forloines-Lynn, Sue; Cross, Robert E.; Heizer, William D. *Chromium Deficiency after Long-Term Total Parenteral Nutrition.* Dig Dis Sci. 1986; 31(6): 661-665.

129. Prasad, Ananda. *Approche Diagnostique des Déficits en Oligo-éléments.* In: Nestlé Nutrition (N.N.), eds. *Les Oligo-éléments en Nutrition Pédiatrique.* s.1.: N.N., 1986.

130. Fox, Gary N.; Sabovic, Zijad. *Chromium Picolinate Supplementation for Diabetes Mellitus.* J Fam Pract. 1998; 46(1): 83-86.

131. Gottshlich, Michele M.; Mayes, Theresa. *Micronutrients*. In: Skipper, Annalynn, eds. *Dietitian's Handbook of Enteral and Parenteral Nutrition*. 2nd ed. Maryland: Na Aspen Publication, 1998: 80-129.

132. Nezu, Rhchiro; Takagi, Yoji; Ito, Toshinoti; Matsuda, Hikaru; Okada, Akira. *The Importance of Total Nutrition-Associated Tissue Zinc Distribution in Wound Healing*. Surg Today. 1999; 29(1): 34-41.

133. Itokawa, Y. [*Trace Elements in Long-Term Total Parenteral Nutrition*]. Nippon Rinsho. 1996; 54(1): 172-178. (Abstract)

134. Ripa, S.; Ripa, R. [*Zinc and Diabetes Mellitus*]. Minerva Med. 1995; 86(10): 415-421. (Abstract)

135. Sprietsma, J.E.; Schuitemaker, G.E. *Diabetes can be Prevented by Reducing Insulin Production*. Med Hypotheses. 1994; 42(1): 15-23. (Abstract)

136. McLaughlin, Sue. *Considerations in Caring for Older Persons with Diabetes*. In: Powers, Margaret A., eds. *Handbook of Diabetes Medical Nutrition Therapy*. Maryland: An Aspen Publication, 1996: 527-546.

137. Greenway, S.E.; Filler, L.E.; Greenway, F.L. *Topical Insulin in Wound Healing: a randomised, double-bind, placebo-controlled trial*. J Wound Care. 1999; 8(10): 526-528. (Abstract)

138. Faure, Patrice; Corticelli, Paola; Richard, Marie J.; Arnaud, Josianne; Coudray, Charles; Halimi, Serge; Favier, Alain; Roussel, Anne M. *Lipid Peroxidation and Trace Element Status in Diabetic Ketotic Patients: Influence of Insulin Therapy*. Clin Chem. 1993; 39(5): 789-793.

139. DiSilvestro, Robert A. *Zinc in Relation to Diabetes and Oxidative Disease*. J Nutr. 2000; 130(5 Suppl): 1509S-1511S.

140. Blostein-Fujii, Ashley; DiSilvestro, Robert A; Frid, David; Katz, Charles; Malarkey, William. *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. 1998; 66(3): 639-642.

141. Fushimi, Hisako; Inoue, Toru; Yamada, Yuya; Horie, Hiroaki; Kameyama, Masakuni; Inoue, Kaoru; Minami, Takeshi; Okazaki, Yuko. *Zinc Deficiency Exaggerates Diabetic Osteoporosis.* Diabetes Res Clin Pract. 1993; 20(3): 191-193.

142. Mahdi, Ghanim S. Letters to the Editor: *Coronary Risk Factors in People from the Indiam Subcontinent.* Lancet. 1995; 345(8955): 982-983.

143. Striffler, John S.; Polansky, Marilyn M.; Anderson, Richard A. *Overproduction of Insulin in the Chromium-Deficient Rat.* Metabolism. 1999; 48(8): 1063-1068.

144. Hellerstein, Marc K. *Is Chromium Supplementation Effective in Managing Type II Diabetes?.* Nutr Rev. 1998; 56(10): 302-306.

145. Jovanovic Peterson, L.; Peterson, C.M. *Vitamin and Mineral Deficiencies which may Predispose to Glucose Intolerance of Pregnancy.* J Am Coll Nutr. 1996; 15(1): 14-20. (Abstract)

146. Rabinowitz, M.B.; Gonik, H.C.; Levin, S.R.; Davidson, M.B. *Effects of Chromium and Yeast Supplements on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Diabetic Men.* Diabetes Care. 1983; 6(4): 319-327. (Abstract)

147. Polansky, Marilyn M.; Bryden, Noella A.; Canary, Jonh; Anderson, Richard A. *Beneficial Effects of Supplemental Chromium on Glucose, Insulin and Glucagon of Subjects Consuming Controlled Low Chromium Diets.* FASEB J. 1990; 4: A777.

148. Anderson, J.W. *Nutritional Management of Diabetes Mellitus.* In: Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M.; Ross, A.C., eds. *Modern Nutrition in Health and Disease.* 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999: 1365-1394.

ANEXOS

ANEXO 1

EXEMPLOS DE METALOENZIMAS DE ZINCO
• Aldolase (frutose 1,6-bifosfatase) • Desidrogenase alcoólica • Desidrogenase glutâmica • Desidrogenase láctica • Desidrogenase málica • Fosfatase alcalina • Anidrase carbónica • Carboxipeptidase A e B • Colagenase • Desidatase δ-aminolevulinato • Desoxinucleotidil transferase • Polimerase do ácido desoxirribonucleico • Polimerase do ácido ribonucleico (I, II e III) • Encefalinase • Piruvato carboxilase • Fosforilase nucleosido • Transcriptase reversa • Termolisina • Superóxido dismutase Zinco-Cobre

In: Solomons, N.W. *Zinc*. In: Macrae, R.; Robinson, R.K.; Sadler, M.J., eds. *Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition*. San Diego: Academic Press, 1993: 4980-4994; Brody, Tom. *Nutritional Biochemistry*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1999.

ANEXO 2

	Idade (anos)	RDA's (mg/dia) Homens	Mulheres
Crianças	0 - 1	5	5
	1-10	10	10
Adolescentes	11-18	15	12
Adultos	> 19	15	12
Gravidez			15
Lactação	1° semestre		19
	2° semestre		16

In: Subcommittee on the Tenth Edition of the RDA's, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. *Recommended Dietary Allowances*. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.

ANEXO 3

	Idade (anos)	ESADDI (µg/dia)
Crianças	0 - 0,5	10 - 40
	0,5 - 1	20 - 60
	1 - 3	20 - 80
	4 - 6	30 - 120
	7 - 10	50 - 200
Adolescentes e Adultos	> 11	50 - 200

In: Subcommittee on the Tenth Edition of the RDA's, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. *Recommended Dietary Allowances*. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.

ANEXO 4

CONDIÇÕES CLÍNICAS RELACIONADAS COM A DEFICIÊNCIA DE ZINCO EM HUMANOS	
• Malnutrição proteico-energética	• Fibrose cística
• Vegetarianismo	• Síndrome de Schwachman
• Alimentação pobre em zinco	• Fenilcetonúria
• Depleção experimental	• Doença falciforme
• Doenças do comportamento alimentar	• Talassemia
(Anorexia nervosa e Bulimia)	• Porfiria
• Alimentação rica em fibras e fitatos	• Distrofia muscular
• Elevada ingestão em ferro	• Síndrome da imunodeficiência adquirida
• Caquexia tumoral	• Hiperparatiroidismo
• Dietas sintéticas	• Queimaduras térmicas
• Nutrição Parentérica Total pobre em zinco	• Síndrome do intestino curto
• Acrodermatite enteropática	• Insuficiência da pâncreas exócrina
• Doença de Crohn	• Utilização de diuréticos tiazídicos
• Anastomose jejuno-ileal	• Terapia parentérica de quelação com EDTA
• Insuficiência Renal Crónica	• Terapia oral de quelação com EDTA
• Colite ulcerosa	• Terapia oral com penicilamina
• Doença celíaca	• **Diabetes mellitus**
• Helmintíase intestinal (ascaridíase; tricuríase)	• Diarreia persistente
• Giardíase intestinal	• Perda de fluidos pela ileostomia
• Alcoolismo	• Dermatite esfoliativa
• Hepatite alcoólica	• Psoríase
• Hepatite vírica	• Lactação prolongada
• Cirrose alcoólica	• Gestações gemelares
• Pancreatite alcoólica crónica	• Gestações recorrentes
• Cirrose biliar primária	• Tumores malignos de rápida proliferação
• Atrésia biliar infantil	• Terapia com hormona de crescimento

In: Solomons, N.W. *Zinc*. In: Macrae, R.; Robinson, R.K.; Sadler, M.J., eds. *Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition*. San Diego: Academic Press, 1993: 4980-4994.

ANEXO 5

SINAIS E SINTOMAS DA DEFICIÊNCIA DE CRÓMIO
Diminuição da tolerância à glicose [36,42,45,61,77,122]
Hiperinsulinemia [36,42,61,77,99]
Aumento do glucagon e do cortisol no sangue [36,77,122]
Glicosúria [36,42,61,77,128]
Hiperglicemia em jejum [36,42,61,128]
Atraso de crescimento [36,42]
Hipoglicemia [36,42,77]
Aumento colesterol e triglicerídeos séricos [36,42,61,77]
Diminuição das HDL-Colesterol [36,77]
Neuropatia [36,42,61] e/ou Encefalopatia metabólica [36,42,77,128]
Alterações cerebrais [36,42]
Aumento da pressão ocular [36,42]
Diminuição da ligação à insulina [36,42]
Diminuição do número de receptores da insulina [36,42]
Diminuição da massa corporal magra [36,42]
Aumento da % de gordura corporal [36,42]
Balanço de nitrogénio negativo [128]
Perda de peso [128]
Aumento da incidência de placas aórticas [36,77]

In: *Ver bibliografia.*