



---

A suplementação de crómio na resistência à insulina e  
diabetes mellitus tipo 2

Chromium supplementation in insulin resistance and type 2  
diabetes mellitus

---

Helena Isabel da Rocha Santos

Orientação: Dr.<sup>a</sup> Sandra Cardoso Faria

**Monografia**

**Porto, 2009**



## **Agradecimentos**

Aos meus pais, ao resto da família, ao Gil e aos amigos que me apoiaram SEMPRE durante a realização desta monografia. Trabalhar nela durante o estágio nem sempre foi fácil mas, tudo se torna mais simples quando temos sempre alguém a dizer: “Tem calma, vai tudo correr bem!”.

À Dr.<sup>a</sup> Sandra Faria e à Dr.<sup>a</sup> Daniela Seabra porque aprendi muito com elas. Uma das razões pela qual gostei de ter escolhido este tema foi por ter podido discutir sobre ele com duas pessoas com visões diferentes. Obrigada pela rapidez com que leram e ajudaram a encaminhar a monografia, no pouco tempo que tínhamos. Obrigada por tudo! À Dr.<sup>a</sup> Daniela um especial obrigada pela ajuda e pelo lado da Nutrição que me mostrou. Eu já sabia que tinha que continuar a estudar muito depois de acabar o curso, mas depois de a conhecer, descobri vertentes que vou gostar certamente de explorar.

## Índice

Agradecimentos.....	i
Lista de abreviaturas .....	iii
Resumo e palavras-chave .....	v
Abstract and keywords .....	vii
1. Introdução.....	1
2. Resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2.....	3
3. O crómio como nutriente:	
3.1 Generalidades .....	6
3.2 Mecanismos de acção do Cr(III).....	12
4. O crómio na suplementação:	
4.1 Potenciais alvos de suplementação.....	17
4.2 Formas de suplementação.....	20
4.3 Sobredosagem.....	24
5. Trabalhos de investigação.....	28
5.1 Doses e duração de suplementação .....	30
5.2 Estudos em animais .....	31
5.3 Estudos em humanos - Ensaio clínico .....	31
6. Análise crítica .....	33
7. Conclusão.....	35
8. Referências bibliográficas.....	36
Anexos:	
Anexo 1 .....	a3

## Lista de Abreviaturas

- ADA - American Dietetic Association
- AI - Adequate Intake
- AMPK - Cínase de Adenosina Monofosfato
- Cr(III) - Crômio trivalente ( $3^+$ )
- Cr(IV) - Crômio tetravalente ( $4^+$ )
- Cr(V) - Crômio pentavalente ( $5^+$ )
- Cr(VI) - Crômio hexavalente ( $6^+$ )
- DM2 - Diabetes Mellitus tipo 2
- DNA - Ácido Desoxirribonucleico
- FDA - Food and Drug Administration
- Glut-4 - Transportador 4 da glicose
- GTF – Factor de Tolerância à Glicose
- HDL - Lipoproteínas de Alta Densidade
- HbA1C - Hemoglobila Glicosilada
- HOMA - Homeostasis Model Assessment
- IRS - Substratos do Receptor da Insulina
- Kcal - Quilocalorias
- Kg - Quilograma
- mg - Miligrama
- mg/Kg - Miligramas por Quilograma
- NOAEL - No Observed Adverse Effect Level
- NPT - Nutrição Parentérica Total
- PI3-k - Fosfatidilinositol 3-Cínase

PKB ou Akt - Cínase de Proteínas B

PPAR $\gamma$  - Receptor Gama Activado pelo Proliferador do Peroxissoma

PTP-1B - Fosfotirosina Fosfatase-1B

RDA - Recommended Dietary Allowance

TNF- $\alpha$  - Factor de Necrose Tumoral-alfa

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

$\mu$ g - Micrograma

$\mu$ g/dia - Microgramas por dia

$\mu$ g/ml - Microgramas por Mililitro

## Resumo

A resistência à insulina e a diabetes mellitus tipo 2 atingiram proporções epidémicas nos últimos anos. A maioria dos casos de diabetes mellitus tipo 2 tem como base o aumento da resistência à insulina, sendo que anos podem separar o aparecimento destas duas condições. A sua prevenção ou tratamento, são objectivos que mantêm a comunidade científica na busca de alternativas aos meios até agora utilizados para o aumento da sensibilidade à insulina (antidiabéticos orais em conjunto com modificações do estilo de vida). O crómio é um oligoelemento que tem despertado interesse neste sentido. A sua deficiência está por exemplo, associada a alterações relacionadas com a diabetes: resistência à insulina e diminuição dos seus receptores, intolerância à glicose e incapacidade de a utilizar como fonte de energia.

O crómio presente nos alimentos é o crómio trivalente ( $\text{Cr}^{3+}$ ), sendo também a forma utilizada na suplementação, quer em formulações orgânicas quer inorgânicas. Nos alimentos, a sua distribuição é ampla e geralmente em pequenas quantidades, o que dificulta o cumprimento do valor de *Ingestão Adequada* estabelecido. Além disso, existem muitos factores (alimentares ou estados de doença como a diabetes) a influenciar a sua absorção e excreção. A eliminação de estados de deficiência deste micronutriente, pode estar na base dos benefícios encontrados na resistência à insulina ou já na presença de diabetes mellitus tipo 2.

A necessidade de suplementação surgiu pelo facto de o crómio de origem alimentar ter uma percentagem de absorção muito baixa (0,5 a 2%), factor que é

aumentado nos suplementos, sendo a biodisponibilidade diferente conforme a formulação.

Serão aqui discutidas temáticas que ainda não despertam consenso, como o mecanismo pelo qual o crómio poderá actuar, características das diferentes formulações e potenciais riscos de sobredosagem.

Os ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e com grupo controlo analisados, apontam na sua maioria, para um papel benéfico da suplementação de crómio na melhoria do metabolismo da glicose. Apesar destes resultados promissores, mais estudos são necessários, na medida em que não está identificada a população que poderá beneficiar desta suplementação, durante quanto tempo ela deve ser mantida, com que doses e usando que formulação. São muitas as questões que ainda se colocam e por isso, novos estudos devem tentar replicar os anteriores, não esquecendo pontos importantes como: contabilização do crómio alimentar; medição pós e pré suplementação do nível de crómio do organismo (como não existe um método standard para a medição de reservas de crómio, deve ser utilizado o método que, à data do estudo, for o mais sensível); avaliação de diferentes doses e diferentes formulações; amostras grandes e constituídas por indivíduos com características mais homogéneas entre estudos e fases de suplementação maiores para avaliação de efeitos a longo prazo.

**Palavras-Chave:** Crómio trivalente, diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina, suplementação.



## Abstract

Insulin resistance and type 2 diabetes mellitus raised in epidemic proportions for the last years. Most of the type 2 diabetes mellitus cases have their origins in insulin resistance although years can separate the appearance of this two conditions. Their prevention or treatment became goals that the scientific community pursuits in the search for alternatives to the most common means used so far to increase insulin sensitivity (oral antidiabetic medication and lifestyle changes). Chromium is a trace element that has raised interest in this matter. Its deficiency is, for example, associated with changes related to diabetes: insulin resistance and decrease of its receptors, glucose intolerance and inability to use it as energy source.

Dietary chromium is in the form of trivalent chromium ( $\text{Cr}^{3+}$ ) and this is also the form used both in organic and inorganic nutritional supplements formulations. In food, chromium is widely distributed generally in small amounts, which makes it difficult to accomplish the established *Adequate Intake*. Besides, there are many factors (dietary or disease states as diabetes) that affect/influence chromium absorption and excretion. The elimination of these trace mineral deficiency states, seems to be in the basis of its benefits in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Dietary chromium is absorbed in small amounts (0,5-2%), and this fact has created the need of more bioavailable forms of chromium through supplementation. Different chromium formulations have different bioavailabilities.

Here, themes which haven't achieved consensus will be discussed, such as: chromium mechanism of action, characteristics of different supplement formulations and potential overdose risks.

The placebo-controlled, double-blind randomized clinical trials analysed, mostly point to a beneficial action of chromium supplementation in the enhancement of glucose metabolism. Although these results are encouraging, more studies are needed because neither the population who can benefit from this supplementation has been identified, nor for how long it should be maintained, in which doses or using which formulation.

There are many unanswered questions and so, new studies should try to replicate the previous ones, without forgetting crucial point such as: measurements of dietary chromium and chromium status in the beginning and at the end of the study (as there is no standard method for measuring chromium status, the most sensitive method available at the time of the study, should be used); testing of different doses and formulations; large samples and constituted by individuals of more homogenous characteristics among different studies and longer supplementation stages for determination of long term effects.

**Keywords:** Insulin resistance, supplementation, trivalent chromium, type 2 diabetes mellitus.

---

## **1. Introdução**

A resistência à insulina e patologias relacionadas como obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atingiram proporções epidémicas nos últimos anos.<sup>(1, 2)</sup> O número crescente de casos de DM2 e as co-morbilidades que lhe estão associadas, fazem aumentar o interesse por possíveis modos de prevenção e/ou tratamento desta condição, em que factores genéticos e alimentares se misturam.<sup>(3-5)</sup>

A diminuição da sensibilidade à insulina ou resistência à insulina, é parte fundamental da hoje denominada, síndrome metabólica: aumento da obesidade abdominal, níveis elevados de glicose em jejum, triglicéridos aumentados, diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e hipertensão, são algumas das consequências.<sup>(6)</sup> Há 5 vezes maior probabilidade de desenvolvimento de DM2 em indivíduos com síndrome metabólica. Melhorias na sensibilidade à insulina, levarão então à diminuição dos factores que contribuem para o aparecimento destes dois estados de alteração metabólica.<sup>(6, 7)</sup>

A maioria dos casos de DM2 tem como base o aumento da resistência à insulina (relacionada maioritariamente com obesidade e inactividade física), sendo muitas vezes acompanhada por diminuição da produção desta hormona, enquanto a doença progride.<sup>(4, 8, 9)</sup> Em alguns casos, uma deficiência na produção de insulina pode já existir à priori.<sup>(8, 9)</sup> A produção e acção da hormona podem então, estar comprometidas desde o início.<sup>(10)</sup> A primeira linha de tratamento consiste em modificações do estilo de vida e medicação: uma alimentação adequada, exercício físico e a manutenção de um peso saudável conjuntamente com agentes insulino-sensibilizadores, aliviam a resistência à insulina e ajudam no tratamento deste tipo de diabetes.<sup>(1, 10-14)</sup> Mas mesmo assim, é muitas vezes

difícil manter um bom controlo glicémico. <sup>(15)</sup> O ideal era que houvesse prevenção através dos factores que são passíveis de modificação pelo indivíduo e que constituem factores de risco, como uma alimentação desadequada, falta de exercício físico e stress. <sup>(16-18)</sup> Muitos agentes insulino-sensibilizadores trazem consigo efeitos indesejáveis (a nível gastrointestinal, por exemplo), o que coloca a comunidade científica na busca de novas alternativas. <sup>(10, 19, 20)</sup>

Inúmeros investigadores se têm intrigado com o potencial do crómio no aumento da sensibilidade à insulina. Este metal de transição, foi considerado essencial ao nosso organismo desde 1977 quando se constatou que, em pacientes em nutrição parentérica total (NPT), hiperglicemias e resistência à insulina (não reversíveis com terapêutica insulínica), foram revertidas após 2 semanas de suplementação com crómio. <sup>(21)</sup> Desde então, é acrescentado na NPT. <sup>(1, 22-26)</sup> A sua deficiência está então associada a DM2: resistência à insulina e diminuição dos seus receptores, diminuição da tolerância à glicose e incapacidade de a utilizar como fonte de energia. Colesterol total e triglicérides elevados, HDL diminuídas, obesidade abdominal, hipertensão e alterações no metabolismo azotado, são outras das consequências possíveis. <sup>(6, 21, 23, 27-31)</sup> Como potencia a acção da insulina, interfere no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas. <sup>(31)</sup>

Tendo em conta a importância da resistência à insulina no desenvolvimento de DM2 e sabendo algumas das consequências que podem advir da deficiência de crómio, a dúvida fica lançada: que papel terá este oligoelemento na resistência à insulina? Será a suplementação uma ajuda eficaz? Haverá já evidência científica que apoie ou contrarie o papel do crómio no controlo dos níveis de insulina e/ou de glicose?

---

## **2. Resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2**

A diabetes é uma doença crónica caracterizada por níveis elevados de glicose no sangue que resultam de defeitos na produção e/ou função da insulina. A DM2 é a vertente mais comum em todo o mundo, sendo a mais relacionada com a resistência à insulina. <sup>(4, 32)</sup> Aliás, esta resistência é considerada o principal factor no desenvolvimento de DM2; também o é para doenças cardiovasculares e constitui grande risco de co-morbilidades e mortalidade. <sup>(33-35)</sup> Este tipo de diabetes tem uma forte componente genética, sendo considerada uma doença poligénica. Estando um dos progenitores afectados, existe um risco entre 8 a 15% de desenvolvimento da doença. Factores ambientais relacionados com alimentação e falta de exercício físico (obesidade e sedentarismo) e factores fisiológicos como o envelhecimento, são também preponderantes. Estes, aliam-se à predisposição individual que a herança genética determina, para que a DM2 efectivamente se desenvolva. <sup>(2, 4, 8, 36)</sup>

A resistência à insulina não é por si só uma doença, mas sim uma anomalia fisiopatológica que pode ter inúmeras consequências e está ligada a diversas situações fisiológicas (puberdade, gravidez, menopausa, ...) ou patológicas (obesidade, DM2, pré-diabetes, doenças cardiovasculares, dislipidemia, síndrome metabólica, ...). <sup>(16, 37, 38)</sup> Caracteriza-se pela falha de capacidade da insulina em estimular o metabolismo da glicose, tendo como resultado níveis sanguíneos elevados de insulina e, mais tarde, de glicose. <sup>(1, 38)</sup> Evidencia-se nas células hepáticas (principais responsáveis pela produção de glicose em situações de jejum), musculares e adiposas (ambas responsáveis pela utilização da glicose pós-prandial). <sup>(8, 39)</sup> O músculo esquelético é o órgão mais prejudicado, uma vez que é responsável por cerca de 75% da utilização de

glicose. <sup>(12, 34, 40)</sup> Estados de hiperglicemia estão envolvidos na patogénese de muitas complicações que surgem a longo prazo, como micro e macroangiopatias. <sup>(39, 41, 42)</sup> Por isso mesmo, a resistência à insulina é considerada um marcador de risco clínico e um alvo de intervenções terapêuticas. <sup>(1, 16, 37, 43)</sup> Factores ambientais (nomeadamente alimentação hipercalórica e sedentarismo) e genéticos, concorrem para o aparecimento do estado de resistência à insulina, havendo predomínio dos primeiros. <sup>(39, 40, 44)</sup> A resposta insuficiente dos tecidos perante níveis normais de insulina não se relaciona só com o metabolismo da glicose, mas também com todas as outras funções desta hormona: crescimento e desenvolvimento, metabolismo lipídico e proteico, função endotelial e expressão genética. <sup>(8, 38)</sup>

Para haver um normal funcionamento da insulina, esta deverá ligar-se ao seu receptor nas subunidades extracelulares (subunidades  $\alpha$ ) que, por alterações de conformação, desencadeiam a auto-fosforilação de resíduos de tirosina das subunidades intracelulares (subunidades  $\beta$ ), fazendo com que o receptor fique activo e funcione como cínase de tirosina. Há então, fosforilação de proteínas celulares como os substratos do receptor da insulina (IRS) 1 e 2. O IRS-1 recruta e activa a fosfatidilinositol 3-cínase (PI3-k) que vai por sua vez, aumentar a fosforilação da cínase de proteínas B (PKB ou Akt). A activação da Akt tem como consequência final a translocação de transportadores de glicose (neste caso - Glut-4) para a membrana celular e a entrada de glicose nas células. Promove-se também a síntese de glicogénio. Como antagonista do receptor da insulina (desfosforila o receptor e o IRS-1), existe a fosfotirosina fosfatase-1B (PTP-1B). <sup>(8,</sup>

<sup>12, 34, 45)</sup>

Quando surge um estado de resistência, este pode ser consequência de uma desregulação nesta cascata de sinalização insulínica, que pode dever-se a defeitos/alterações a diferentes níveis: diminuição da concentração dos receptores da insulina e/ou da sua actividade cinásica; defeitos na ligação da insulina ao seu receptor; diminuição da concentração ou inibição dos IRS-1 e/ou IRS-2; aumento da actividade de fosfatases; alterações na actividade da Akt ou da PI3-k; problemas na translocação dos Glut-4; eventuais mutações nas moléculas de factores de transcrição como o receptor gama activado pelo proliferador do peroxissoma (PPAR $\gamma$ ).<sup>(12, 34, 39)</sup> O PPAR $\gamma$  actua sobre genes de proteínas envolvidas no metabolismo da glicose.<sup>(44)</sup> O aumento da expressão do factor de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) pode também ser um factor desencadeador de resistência à insulina.<sup>(12, 39)</sup> Uma das razões que liga a obesidade à resistência à insulina é o facto de haver maior actividade da PTP-1B em indivíduos obesos. Nestes indivíduos, o tecido adiposo produz grandes quantidades de adipocinas que influenciam a sensibilidade à insulina. Um desses exemplos é o TNF- $\alpha$  (citocina pró-inflamatória), que pela activação de vias de sinalização pró-inflamatórias, aumenta precisamente a actividade da PTP-1B e altera a do IRS-1 e da Akt.<sup>(40, 46-48)</sup>

Enquanto se prolonga o estado de resistência à insulina, o pâncreas tenta compensar a falta de eficácia desta hormona (tenta manter a euglicemia), aumentando a sua produção. Por consequência, a funcionalidade das células  $\beta$  pancreáticas pode ir diminuído, chegando eventualmente a esgotar-se. Portanto, a partir do momento que surge resistência à insulina surgirá hiperinsulinismo, diminuição da tolerância à glicose com aparecimento de hiperglicemia pós-prandial e finalmente, marcando já o aparecimento de um estado de diabetes, a

hiperglicemia em jejum. Aumento da lipólise e da gliconeogénese, são outras consequências desta resistência. <sup>(8, 39, 47)</sup> O hiperinsulinismo é, geralmente, consequência da resistência à insulina, mas também pode ser causa quando existe alguma condição em que a produção de insulina está aumentada (em casos de insulinoma, por exemplo). <sup>(49)</sup> Anos podem separar o início de resistência à insulina do aparecimento de DM2, e é nesse espaço de tempo que actuações adequadas poderão atrasar ou impedir o aparecimento da doença. <sup>(5)</sup>

---

### **3. O crómio como nutriente**

#### **3.1 Generalidades**

O crómio é um metal de transição que tem vindo a ser estudado ao longo dos anos, mas que tem deixado sempre muitas dúvidas ao mundo científico. A sua valência, que varia de -2 a +6, confere-lhe diferentes efeitos químicos e biológicos, sendo as formas mais estáveis o crómio trivalente (Cr(III)) e o crómio hexavalente (Cr(VI)). <sup>(1, 50-52)</sup>

O Cr(VI) é um forte agente oxidante que provém essencialmente de fontes industriais e é tido como altamente tóxico – irritação, corrosão, peroxidação lipídica, morte celular, mutagenicidade e carcinogenicidade essencialmente a nível do tracto respiratório, são algumas das consequências documentadas. <sup>(1, 53-56)</sup> Para o trabalho em questão, é de maior interesse o Cr(III) por ser um nutriente essencial, sendo a forma que naturalmente existe nos alimentos. <sup>(21, 22, 25)</sup>

As fontes alimentares de Cr(III) incluem levedura de cerveja, algumas cervejas e vinhos, ostras, fígado e batata como as melhores fontes, seguindo-se produtos com cereais não refinados (produtos integrais), gérmen de trigo, gema de ovo, queijo, café, cenoura, espinafres, brócolos, nozes, feijão verde, carne e



marisco. <sup>(4, 50, 52, 57-59)</sup> Lacticínios e a maior parte dos frutos e legumes possuem teores muito variáveis e baixos de crómio. <sup>(31)</sup> Aliás, esta é geralmente a característica de todas estas fontes: quantidades pequenas e muito variáveis do referido elemento. <sup>(4, 50, 52, 58, 59)</sup> A quantidade de crómio nos alimentos varia também com a quantidade presente nos solos. <sup>(60)</sup>

O Cr(III) na sua forma inorgânica está amplamente distribuído nos solos, ar, água e alimentos. <sup>(22)</sup> Para suplementação, existem formulações inorgânicas e orgânicas (crómio complexado com um ácido orgânico). <sup>(50, 52)</sup> Nos alimentos, existem sais catiónicos de crómio e, portanto, apresenta-se nestes na forma inorgânica. Na levedura de cerveja, o crómio parece estar numa forma orgânica, pois apresenta-se ligado a aminoácidos. Se noutros alimentos isso também acontece, é desconhecido. <sup>(50, 52, 61)</sup>

O Cr(III), além de existir em pequenas quantidades nos alimentos, é absorvido numa percentagem que varia de 0,5% a 2% (para ingestões de 40 e 10 µg/dia, respectivamente), sendo inversamente proporcional à ingestão diária. <sup>(1, 20, 24, 62)</sup> A quantidade não absorvida, é excretada nas fezes. <sup>(55, 63)</sup>

O modo de absorção não é ainda claro, mas assume-se que ocorre essencialmente no jejuno por difusão simples ou transporte activo. Os valores plasmáticos normais rondam os 0,1-2,1 µg/ml. <sup>(61, 64, 65)</sup> Aqui, o Cr(III) é transportado isoladamente, ligado à transferrina ou através de outros intermediários. O seu transporte para as células é dependente da insulina, uma vez que esta interfere no metabolismo do crómio: aumento das concentrações desta hormona têm como consequência a diminuição do crómio plasmático e aumento do urinário. <sup>(1, 24, 50, 62, 64, 66, 67)</sup> A transferrina tem capacidade para transportar crómio uma vez que, fica apenas com 30% da sua capacidade preenchida quando transporta o ferro. <sup>(24, 28, 55)</sup>

Havendo uma saturação desta proteína, a albumina é também capaz de efectuar o transporte, assim como  $\alpha$  e  $\beta$  globulinas e lipoproteínas.<sup>(31)</sup> Uma vez absorvido, distribui-se então para o plasma, glóbulos vermelhos, rins, fígado, baço, medula óssea e pulmões. A sua excreção dá-se maioritariamente pela urina (95% da quantidade excretada) e em pequenas quantidades pelo cabelo, suor, bile e leite materno.<sup>(30, 31, 50, 52, 62, 68)</sup>

O metabolismo dos hidratos de carbono e do crómio encontram-se interligados.<sup>(62)</sup> Uma alimentação rica em alimentos refinados além de pobre em crómio (o processo de refinação retira parte do crómio absorvível), potencia uma maior excreção urinária (entre 10 a 300% superior)<sup>(1, 4, 50, 62, 69-72)</sup> e dificulta a absorção deste oligoelemento (assim como também dificulta uma alimentação rica em gorduras).<sup>(58, 61)</sup> Durante o processo de confecção perde-se também algum crómio<sup>(60)</sup>, mas utensílios de aço inoxidável podem transferir alguma quantidade para os alimentos a serem cozinhados.<sup>(73)</sup> O crómio proveniente desta fonte é Cr(III), uma vez que o Cr(VI) é instável na presença de matéria orgânica e no intervalo de pH encontrado nos alimentos. Esta não pode ser considerada uma solução para o baixo aporte de Cr(III), pois não compensa as perdas existentes na refinação dos alimentos.<sup>(74, 75)</sup> Além de tudo isto, ainda existem componentes na alimentação (fitatos, fosfatos, fibras, minerais como zinco e ferro) e medicamentos (antiácidos, por exemplo), que podem afectar negativamente a absorção.<sup>(30, 60, 61, 71, 76, 77)</sup> Como potenciadores da absorção podem referir-se o amido, oxalatos, vitamina C, medicamentos como a aspirina e estados de deficiência de ferro.<sup>(31, 55, 63, 76, 78)</sup>

Não há informação científica suficiente para se estabelecer uma *Recommended Dietary Allowance* (RDA) para a ingestão deste micronutriente.

Está sim estabelecida uma *Adequate Intake* (AI), que foi calculada com base em planos alimentares equilibrados, elaborados por nutricionistas. Não se sabe, neste caso, para que percentagem de indivíduos a AI será suficiente, mas é considerada a meta para a ingestão diária individual, sendo que para adultos, varia entre 20 e 35 µg/dia, conforme o sexo e idade. Na lactação e gravidez as necessidades aumentam. <sup>(55)</sup>

Por todo o mundo a ingestão de crómio parece ser sub-ótima. <sup>(60, 79)</sup> Pessoas com alimentação tipicamente ocidental consomem menos do que a quantidade recomendada. <sup>(15, 80)</sup> O aumento na percentagem de absorção que acontece quando os valores de ingestão são mais baixos, parece não compensar o aporte tão baixo de Cr(III) <sup>(1, 62)</sup> já que alguns investigadores defendem, que mesmo numa dieta equilibrada é difícil atingir a AI. <sup>(1, 4)</sup> Aliás, em algumas referências, assume-se ser praticamente impossível, atingir as recomendações de crómio com uma ingestão energética abaixo de 2500 Kcal. <sup>(70, 80)</sup>

Uma das razões apontadas na literatura para a falta de informação científica que impossibilita o estabelecimento de uma RDA, diz respeito ao facto de o Cr(III) estar amplamente distribuído nos alimentos (o que dificulta o cálculo da ingestão e posterior absorção) e o facto de não existir nenhum método standard para a avaliação do seu nível no organismo. <sup>(59, 63, 81)</sup> O crómio plasmático, não representa um indicador útil porque os valores encontrados rondam os limites de detecção. <sup>(82, 83)</sup> As avaliações mais usadas são: excreção urinária, análise da unha do dedo grande do pé, mineralograma do cabelo e doseamento eritrocitário. <sup>(50, 63, 81, 84, 85)</sup> A excreção urinária de crómio é usada como indicador da sua absorção. <sup>(52, 60)</sup> Há autores que consideram que esta excreção também reflecte o real nível de crómio no organismo <sup>(86)</sup> e outros que não. <sup>(60, 82)</sup> A análise da unha do

pé parece ser a medida que melhor reflecte a ingestão deste oligoelemento a longo prazo, uma vez que os doseamentos não são alterados pela ingestão recente. <sup>(50, 81, 87)</sup> A avaliação do mineralograma do cabelo é também uma alternativa utilizada, uma vez que as amostras são facilmente obtidas, podem ser armazenadas por um longo período de tempo e possuem uma concentração geralmente suficiente para ser determinada. <sup>(84)</sup> Contaminação por champôs e produtos similares <sup>(82)</sup> e o facto de parecer não representar as reservas de crómio, são as maiores limitações deste método, que permite apenas comparar excreção entre indivíduos. <sup>(31, 63)</sup> O doseamento eritrocitário parece ser até agora, a melhor opção para indicar o nível de crómio no organismo. <sup>(85)</sup>

Relativamente a toxicidade, parece bem estabelecido que o Cr(VI) é um agente tóxico, embora os mecanismos permaneçam sob alguma controvérsia. <sup>(22, 54, 71, 88, 89)</sup> O Cr(III) tem uma forma octaédrica, por oposição à estrutura tetraédrica do Cr(VI), o que impossibilita a sua entrada nas células, pelos mesmos canais aniónicos e com a mesma facilidade. <sup>(22, 71, 89-91)</sup> Para exercer os seus efeitos benéficos, o Cr(III) tem de atravessar as membranas celulares, o que demonstra que a sua entrada na célula, não significa necessariamente que daí surgirão efeitos adversos. <sup>(22)</sup> Aliás, a comparação directa de efeitos tóxicos do Cr(VI) e Cr(III) é clara e leva à conclusão de que o primeiro, é realmente muito mais tóxico (cerca de 1000 vezes mais citotóxico e mutagénico em fibroblastos humanos). <sup>(54, 88)</sup>

O Cr(VI) durante o seu metabolismo no organismo humano é reduzido a crómio tetravalente (Cr(IV)), crómio pentavalente (Cr(V)) e finalmente a Cr(III) (forma muito mais estável). O Cr(IV) e Cr(V), têm afinidade para diversos constituintes celulares e são as formas consideradas mutagénicas e carcinogénicas. <sup>(56, 92-94)</sup> O Cr(III) que poderá ter efeitos negativos, será o que

resulta da redução do Cr(VI) depois de este já estar no interior das células, uma vez que o que resulta da ingestão de alimentos ou suplementos, apresenta fraca capacidade para entrar no núcleo celular. <sup>(54)</sup> A redução de Cr(VI) a Cr(III) ocorre espontaneamente, mas a reacção inversa parece nunca ocorrer em sistemas biológicos porque, seria necessária muita energia para que se realizasse. <sup>(94)</sup> Quando pequenas quantidades de Cr(VI) são consumidas (por deglutição após inalação ou por contaminação alimentar, uma vez que esta forma não existe naturalmente nos alimentos), este é reduzido a Cr(III) por agentes redutores como a vitamina C ou a glutathione, ou por acção de bactérias intestinais. O estômago é a localização do tracto gastrointestinal onde maior parte da redução ocorre. Geralmente, o Cr(VI) ingerido é reduzido antes de atingir a corrente sanguínea, podendo eventualmente diminuir-se assim, a possibilidade de efeitos adversos. <sup>(4, 30, 50, 52, 55, 68)</sup> Algum Cr(VI) acaba por ser absorvido e poderá causar toxicidade, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, mas que passam pela sua redução a intermediários mais reactivos. <sup>(53, 68, 95)</sup>

Em 1998, foi determinada nos Estados Unidos, pela *Environmental Protection Agency*, a “dose de referência oral” (*oral reference dose*) para o Cr(III), ou seja, a exposição oral diária que não representa risco de efeitos adversos para a população humana. Esta dose, calculada com base em estudos animais, é de 1,5 mg/Kg, o que representa 75 mg num indivíduo de 50 Kg. É um valor muitas vezes superior às recomendações de ingestão. <sup>(5, 91)</sup> Mais recentemente, não foi estabelecido um limite de toxicidade por ingestão (*tolerable upper intake level*) pelo *Food and Nutrition Board*, porque não existem sintomas comuns de toxicidade definidos, nenhum padrão de toxicidade ou mecanismos de defesa por parte do organismo para lidar com quantidades excessivas. <sup>(31, 55)</sup>

### 3.2 Mecanismos de acção do Cr(III)

Nos anos 50, foi sugerido que a levedura de cerveja possuía um composto ao qual chamaram “factor de tolerância à glicose” (*glucose tolerance factor* - GTF), que era constituído por Cr(III), glutatona (glicina, glutamato, cisteína) e ácido nicotínico. Era considerado a forma biologicamente activa do Cr(III), pela sua capacidade de baixar os níveis de glicose plasmática em ratos diabéticos alimentados com dietas pobres em crómio. <sup>(50, 64, 96)</sup> Mais tarde, foi abandonada a ideia de que a forma com actividade biológica era o GTF e novos dados surgiram. <sup>(53, 96)</sup>

O mecanismo de acção proposto para o crómio, tem como interveniente fundamental um oligopeptídeo (considerado hoje a sua forma biologicamente activa), ao qual o crómio se liga e que se designou de “substância de ligação ao crómio de baixo peso molecular” ou cromodulina. <sup>(24, 53, 97)</sup> O nome deriva da semelhança do mecanismo de acção desta molécula com o da calmodulina em relação ao cálcio. <sup>(66, 96)</sup> A cromodulina é encontrada maioritariamente no fígado e rim dos mamíferos (de onde é geralmente isolada para estudos) e também na urina humana, onde representa a maior parte do crómio excretado. <sup>(62, 96, 98)</sup> Parece estar armazenada nas células dependentes de insulina (células adiposas, musculares e hepáticas). <sup>(46, 97)</sup>

Os primeiros estudos efectuados, utilizavam como forma de isolamento do GTF, a hidrólise ácida. A cromodulina, é susceptível a esta hidrólise e a sua semelhança de constituição com o GTF, permitiu a conclusão de que este último peptídeo seria um artefacto resultante da hidrólise ácida do primeiro. <sup>(30, 53, 96)</sup> Para alguns investigadores, o GTF é simplesmente a forma como o crómio se encontra

na levedura de cerveja (uma forma orgânica), funcionando como fornecedor de crómio ao organismo e não como a sua forma biologicamente activa. <sup>(28, 97, 99)</sup>

A cromodulina é constituída por glicina, cisteína, glutamato e aspartato e apesar do seu baixo peso molecular (aproximadamente 1500 Daltons), estabelece uma forte ligação com quatro iões de crómio, conseguindo desta forma a sua máxima actividade. <sup>(24, 62, 66, 96)</sup> Esta molécula parece interferir na actividade de fosfatases e cínases, amplificando a acção da insulina. <sup>(24, 66, 100)</sup>

Aquando da ingestão de hidratos de carbono, há um aumento dos níveis plasmáticos de insulina e todo o mecanismo se desencadeia. Em resposta ao aumento de insulina, receptores da transferrina movimentam-se para a membrana plasmática. Como consequência do mesmo facto, existe movimento do crómio sanguíneo para as células, ligado à transferrina. <sup>(24)</sup> Os níveis de crómio sanguíneo diminuem à medida que os níveis de insulina aumentam, e este é internalizado pelas células. <sup>(62, 96, 100)</sup>

A transferrina liga-se ao seu receptor e é internalizada juntamente com o crómio, por endocitose. Alterações de pH na vesícula formada, resultam na separação do crómio da transferrina. A cromodulina está armazenada na sua forma inactiva (apo-cromodulina), no citosol e núcleo, sendo que se liga ao crómio livre (já liberto da transferrina), formando a holocromodulina (forma activa). Tudo isto acontece (como já referido), por consequência do aumento dos níveis de insulina, e entretanto, esta hormona liga-se ao seu receptor, activando-o e permitindo que este exerça as suas funções. <sup>(24, 50, 66, 67, 96, 97)</sup> A holocromodulina liga-se à subunidade  $\beta$  do receptor da insulina, ajudando a manter a sua conformação e amplificando a sua actividade cinásica. <sup>(24, 66, 96, 97, 100)</sup> A amplificação da fosforilação do receptor da insulina pelo crómio já foi verificada em laboratório e

demonstrada *in vivo* e parece aumentar de uma forma dose-dependente. <sup>(25, 26, 101, 102)</sup> Pensa-se que também é levada a cabo, pela holocromodulina, a inibição da PTP-1B. A activação da cínase e inibição da fosfatase, resultam numa maior fosforilação do receptor da insulina e conseqüentemente, numa maior sensibilidade a esta hormona. <sup>(5, 50, 58, 66, 100, 101, 103, 104)</sup> Apesar de tudo, continuam a aparecer estudos onde é refutada a inibição da PTP-1B. <sup>(25, 101, 105)</sup>

Quando as concentrações de insulina descem e a sinalização do receptor deve parar, a cromodulina é eliminada das células. <sup>(1, 24, 66, 97)</sup> Isto é consistente com o facto de, após ingestão de hidratos de carbono, os níveis de crómio urinário aumentarem, como demonstrado em alguns estudos. <sup>(1, 62, 66)</sup> O que é ainda desconhecido é o modo como a cromodulina é recolocada nas células. <sup>(24)</sup>

O modo de acção da cromodulina foi preferencialmente estudado em adipócitos de rato aos quais foi adicionada a molécula em questão, isolada de fígado de bovinos. Nesta situação, efectivamente há um aumento da estimulação da cínase de tirosina do receptor da insulina, aumento que não se verifica na ausência da hormona. <sup>(96)</sup> Na ausência de crómio ou na presença de qualquer outro metal de transição, a cromodulina é também incapaz de amplificar a sinalização da insulina. Esta activação parece ser então, específica para o crómio <sup>(24, 50, 97)</sup> e não dispensar a presença de insulina. <sup>(35, 41)</sup> Todo o mecanismo descrito anteriormente foi o mais estudado até hoje. Recentemente, foi isolado um novo peptídeo de constituição ainda não determinada, que traz a necessidade de novos estudos para confirmação da composição da cromodulina ou da existência de outros peptídeos com a mesma função. <sup>(62, 106)</sup> Além disto, já existem novas hipóteses quanto ao modo de acção do crómio no organismo, o que vai trazendo discussão relativamente a este assunto. Alguns estudos referem, por exemplo,



que o crómio poderá interagir directamente com a molécula de insulina<sup>(107)</sup>, outros que a cromodulina actuará ao nível da internalização da insulina, no aumento do número dos seus receptores e na sensibilidade das células  $\beta$  do pâncreas.<sup>(5, 23, 50, 105)</sup> A evidência científica ainda é contraditória nestes casos, pois veja-se, por exemplo, no caso do aumento da sensibilidade das células  $\beta$  do pâncreas, haveria maior produção de insulina, o que foi verificado por alguns investigadores<sup>(105)</sup> e por outros não.<sup>(25, 41)</sup> A acção insulino-sensibilizadora do crómio faz mais sentido se este não aumentar a produção de insulina, mas sim a sua acção.<sup>(41)</sup>

Ainda existem mais alternativas para a funcionalidade do crómio no organismo humano. Alguns estudos, chegaram à conclusão de que a suplementação com Cr(III) melhorava a tolerância à glicose de modelos animais mas, não actuava ao nível da fosforilação da subunidade  $\beta$  do receptor da insulina. Houve sim aumento da transdução de sinal da insulina através da fosforilação do IRS-1 e da Akt e também da activação da cínase de adenosina monofosfato (AMPK).<sup>(34, 35, 101, 108-110)</sup> Esta fosforilação e também a activação da AMPK, resultam na activação e translocação de vesículas contendo Glut-4, do citosol para a membrana plasmática, resultando numa maior utilização de glicose.<sup>(34, 35, 44, 78, 108, 110)</sup> Sugere-se aqui uma actuação pós e não pré-receptor.<sup>(34, 35)</sup> A forma como a acção sobre a Akt se processa não é clara, mas poderá ser através da inibição da PTP-1B.<sup>(35)</sup> A actuação sobre a Akt já foi refutada por alguns investigadores.<sup>(19)</sup> Diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , também já foi descrita em ratos, após suplementação.<sup>(34, 46, 111)</sup>

Outro mecanismo possível, descreve que o crómio pode só beneficiar indivíduos com alterações do metabolismo da glicose e do colesterol em conjunto. O colesterol membranar faz variar a fluidez das respectivas membranas (quanto

mais colesterol, menos fluidez) e influencia também o transporte de glicose dependente de insulina. <sup>(112)</sup> Já foi demonstrado que o transporte basal de glicose não está completamente activo em células cuja membrana celular é rica em colesterol e que existem melhorias quando há uma diminuição deste (o que resulta num aumento da fluidez membranar). <sup>(113)</sup> Em adipócitos, a fluidez da membrana celular é aumentada pela suplementação de crómio (por diminuição do colesterol) e por consequência, há um aumento da mobilização de Glut-4 para a membrana plasmática. Acaba por surgir um aumento da acção da insulina, sendo que este efeito só é notado quando se induz um ambiente diabético (elevados níveis de glicose), em células com colesterol elevado e na presença de insulina. <sup>(6, 112-114)</sup> Ficou demonstrado que, repondo laboratorialmente o colesterol nas membranas, o efeito do crómio é revertido. <sup>(113)</sup> Um estudo recente demonstrou melhor eficácia da suplementação com crómio, quando os indivíduos apresentavam DM2 e hipercolesterolemia. <sup>(33)</sup> Portanto, pensa-se que o crómio pode afectar a fluidez da membrana plasmática de adipócitos (sem afectar a sua integridade), afectando consequentemente o metabolismo da glicose. <sup>(112, 113)</sup> O mecanismo pelo qual todas estas alterações se processam ainda não foi explicado. O que os investigadores que suportam esta hipótese encontraram, foi a falta de efeito do crómio no receptor da insulina, IRS-1, PI3-k ou Akt. <sup>(113-116)</sup>

O Cr(III) também já se revelou útil na diminuição de stress oxidativo, o que é importante para evitar a progressão de co-morbilidades associadas à diabetes <sup>(19, 54, 111, 117-119)</sup>, uma vez que a resistência à insulina acaba por desencadear aumentos desse stress. <sup>(13)</sup> Não está ainda compreendida a razão pela qual esta diminuição se dá. Poderá ser simplesmente uma consequência da normalização

dos níveis de glicemia, ou poderão ainda existir pontos de acção do crómio não conhecidos.

A hipótese mais vanguardista, prende-se com a nutrigenómica (estudo sobre as consequências da alimentação na expressão genética). Em ratos, uma formulação orgânica de crómio demonstrou efeitos benéficos na intolerância à glicose, através da alteração da expressão genética de genes relacionados com o seu metabolismo. <sup>(1, 18)</sup> As portas da investigação continuam abertas e há muitos mecanismos ainda por esclarecer/confirmar.

---

## **4. O crómio na suplementação**

### **4.1 Potenciais alvos de suplementação**

Atletas de alta competição e grávidas, são mais predispostos a deficiência de crómio pois possuem maiores perdas urinárias devido ao exercício intenso e stress, respectivamente. Menor capacidade de absorção é comum entre os idosos. <sup>(18, 50, 69, 107)</sup> Nestes, a diminuição dos níveis de crómio também pode dever-se à alteração dos hábitos alimentares, menor ingestão energética, maior percentagem de perdas ou menor capacidade de converter o crómio inorgânico numa forma utilizável (ligado à cromodulina). <sup>(70, 84)</sup> Doenças crónicas e problemas na absorção, comprometem o estado nutricional dos idosos. <sup>(120)</sup> Há vários anos que se documenta a presença de baixos níveis de crómio nesta faixa etária <sup>(121)</sup>, além disso, já se verificou a falta de ingestão de quantidades adequadas de diversos nutrientes (inclusive crómio) simplesmente pela alimentação, mesmo sendo esta considerada equilibrada e com aporte energético adequado. <sup>(70, 120)</sup> Eles são portanto, mais vulneráveis a depleção de crómio do que indivíduos jovens. <sup>(63)</sup> Em crianças e jovens, uma alimentação pobre e não adequada às necessidades

aumentadas de todos os micronutrientes em geral (em fases de crescimento), pode também condicionar algum estado de deficiência. <sup>(55, 61)</sup>

Cereais integrais, apesar de não estarem entre as maiores fontes de crómio <sup>(4, 50, 52, 58)</sup>, acabariam por fornecer uma boa quantidade deste elemento, pela grande proporção que os cereais representam na alimentação humana. Na verdade, nos dias de hoje, o consumo de alimentos refinados e enriquecidos em açúcares simples é grande. <sup>(122)</sup> Aliando a isto, o já referido efeito destes alimentos no metabolismo do Cr(III), a ampla distribuição deste oligoelemento nos alimentos (geralmente em pequenas quantidades) e o facto de ser fracamente absorvido, acaba por fazer sentido a opinião dos investigadores que consideram difícil o cumprimento da AI. <sup>(1, 4, 22, 62, 70)</sup> Qualquer indivíduo poderá estar então, com valores de ingestão inadequados (o que poderá ter consequências nas reservas do organismo), principalmente indivíduos com alimentação rica em alimentos refinados e em gordura, como acontece geralmente nos indivíduos obesos. Este facto ainda se exacerba quando há alguma alteração na absorção ou excreção de crómio.

Na DM2 há uma tendência para alterações dos níveis sanguíneos de alguns minerais (magnésio e cobre, por exemplo) <sup>(123)</sup>, sendo que os indivíduos diabéticos apresentam geralmente níveis plasmáticos e tecidulares mais baixos de crómio do que controlos saudáveis. <sup>(84, 124-127)</sup> Apesar de na diabetes a absorção de Cr(III) parecer estar aumentada <sup>(61)</sup>, existe também uma maior excreção urinária, o que pode levar com o tempo, a uma diminuição dos seus níveis no organismo. <sup>(15, 23, 66, 69, 128, 129)</sup> Esta diminuição de capacidade de retenção em indivíduos com DM2, parece estar relacionada com a resistência à insulina existente. Foram encontrados níveis 33% mais baixos no plasma e 100% maiores

na urina de indivíduos diabéticos do que em controlos saudáveis.<sup>(16)</sup> A resistência à insulina e o possível aparecimento posterior de diabetes, parecem aumentar as necessidades de crómio.<sup>(130)</sup> Existe uma tendência em doentes diabéticos para a perda de capacidade de metabolizar o crómio de forma a permitir os seus efeitos benéficos.<sup>(129)</sup> Na análise de participantes no *Health Professionals Follow-up Study*, foram encontrados menores níveis de Cr(III) na unha do dedo grande do pé, em homens com diabetes e doença cardiovascular comparado com controlos saudáveis. No estudo, não foi possível correlacionar esta alteração com estados de diabetes ou de doença cardiovascular (isoladamente), uma vez que foram analisados indivíduos só com diabetes, com diabetes e doença cardiovascular, mas não, só com doença cardiovascular.<sup>(81)</sup> Portanto, os níveis de Cr(III) podem estar alterados, em indivíduos com DM2, por ingestão inadequada, absorção diminuída ou aumento das perdas.<sup>(4, 11, 58, 125)</sup>

Na ausência de intolerância à glicose e sem sinais de deficiência de crómio parece não haver resposta à suplementação, independentemente da forma utilizada.<sup>(23, 41, 128, 129, 131, 132)</sup> Apesar disto, já foram encontrados efeitos em indivíduos saudáveis.<sup>(17, 133)</sup> O consenso aponta, no entanto, para a não existência de benefício em indivíduos com metabolismo dos hidratos de carbono normal.<sup>(3, 15, 53, 58)</sup> Mesmo estudos animais acabam por corroborar essa conclusão.<sup>(101, 129, 134)</sup> Aliás, foi descrito em 2007 que parece já ter de existir resistência à insulina para que haja resposta à suplementação com crómio.<sup>(135)</sup> Apesar disso, alguns autores continuam a considerar esta temática uma incerteza.<sup>(27)</sup>

A utilização de suplementação de crómio como profilaxia para o aparecimento de resistência à insulina e DM2 não tem sido estudada, já que todos os ensaios clínicos recentes (referidos no capítulo seguinte), procuram

precisamente efeitos em indivíduos com resistência à insulina e, maioritariamente, já com DM2. A investigação científica tem aqui um caminho que poderá seguir: avaliar se a suplementação de crómio poderá prevenir o aparecimento de DM2 em indivíduos com resistência à insulina, ou prevenir o aparecimento de resistência à insulina em indivíduos com maior predisposição. Em 2003, a Organização Mundial de Saúde considerava essa relação inconclusiva. <sup>(136)</sup>

A causa mais frequente de deficiências de micronutrientes parece ser uma alimentação desadequada. <sup>(58)</sup> Esta alimentação, em conjunto com muitos factores já referidos que podem aumentar as perdas nos alimentos, diminuir a absorção ou aumentar a excreção de crómio, parecem predispor o indivíduo a estados de deficiência. Em alguns casos, a suplementação poderá ter algum interesse, como também reconhece a *American Dietetic Association* (ADA). <sup>(137)</sup> Não existem em Portugal, estudos que refiram a prevalência de deficiência de crómio na população (nem sequer da ingestão), mas os que mais poderão beneficiar da suplementação parecem ser indivíduos com DM2, ou pelo menos com resistência à insulina, e com uma alimentação desadequada (rica em alimentos refinados e gordura e pobre em hidratos de carbono complexos, como geralmente acontece nos indivíduos obesos).

#### **4.2 Formas de suplementação**

A diminuta absorção do Cr(III) proveniente dos alimentos (0,5 a 2%), levanta a questão da suplementação com formas mais facilmente absorvíveis – formulações em que o Cr(III) é complexado com um ligando. <sup>(11, 18, 35, 50, 64, 92)</sup> A suplementação de crómio (sempre na forma trivalente) pode ocorrer como crómio inorgânico ou através de formulações de crómio orgânico, como representado na tabela 1.

<b>Suplementos inorgânicos:</b>	<b>Cr(III) complexado com:</b>
Cloreto de crômio <sup>(1, 11, 22, 27, 78, 89)</sup>	Cloreto
<b>Suplementos orgânicos:</b>	<b>Cr(III) complexado com:</b>
Levedura de cerveja <sup>(1, 11, 22, 27, 78, 89)</sup>	Glicina, glutamato, cisteína e ácido nicotínico
Picolinato de crômio <sup>(1, 11, 22, 27, 78, 89)</sup>	Ácido picolínico (forma isomérica do ácido nicotínico)
Nicotinato (niacinato) e polinicotinato de crômio <sup>(1, 11, 22, 27, 78, 89)</sup>	Ácido nicotínico (niacina)
Metionato de crômio <sup>(1, 11, 22, 27, 78, 89)</sup>	Metionina
Fenilalaninato de crômio <sup>(35)</sup>	D-Fenilalanina
Histidinato de crômio <sup>(25)</sup>	Histidina
Crômio bi-nicotinato glicinato ou (Crômio "Chelavite") <sup>(60, 138)</sup>	Ácido nicotínico (niacina) e glicina
Quelato de aminoácidos com crômio <sup>(60, 138)</sup>	Aminoácidos (sem serem discriminados)
Propionato de crômio numa forma catiónica: [Cr3O(O2CCH2CH3)6(H2O)3] <sup>+</sup> <sup>(139, 140)</sup>	Propionato

**Tabela1:** Formas de suplementação com Cr(III).

As formas mais utilizadas são o cloreto de crômio, levedura de cerveja, nicotinato de crômio e picolinato de crômio. <sup>(11)</sup> Também se utiliza suplementação de picolinato de crômio conjuntamente com biotina, porque se pensa que esta vitamina aumenta a biodisponibilidade do Cr(III), além de também influenciar o metabolismo dos hidratos de carbono. <sup>(104, 141, 142)</sup>

A complexação do crômio a um ligando aumenta a sua biodisponibilidade, sendo que esta atinge diferentes proporções conforme o tipo de formulação usada. <sup>(4, 11, 50, 60, 92)</sup> Como não está totalmente esclarecido o mecanismo de absorção de crômio, estas diferenças de biodisponibilidade não são totalmente compreendidas, nem há consenso quanto à melhor formulação.

Entre cloreto de crômio, picolinato de crômio e nicotinato de crômio, estão demonstradas diferenças na absorção e retenção, tendo o primeiro a menor capacidade de absorção. <sup>(1, 28, 46)</sup> O cloreto de crômio apenas demonstrou melhores resultados, em termos de absorção, do que acetato de crômio e óxido de crômio, que são formulações não usuais em suplementação. <sup>(90)</sup> Em doses de 1000 µg, a

absorção do cloreto de crómio é aproximadamente 0.4%, enquanto que o picolinato de crómio proporciona uma absorção de cerca de 2.8%.<sup>(46, 50)</sup> O cloreto de crómio (forma que mais é utilizada em suplementos vitamínicos e minerais), demonstrou não fornecer quantidades apreciáveis de crómio e é a formulação mais rapidamente excretada.<sup>(1, 60)</sup>

A absorção do picolinato de crómio pode variar de 2 a 5%.<sup>(89, 97)</sup> Em geral, é considerada a forma mais estável e por isso, mais biodisponível, e foi sintetizada precisamente com esse intuito.<sup>(4, 11, 27, 143)</sup> Em mulheres jovens não obesas, o picolinato de crómio demonstrou ser melhor absorvido do que cloreto de crómio e duas formulações de nicotinato de crómio (polinicotinato de crómio e crómio biniicotinato glicinato).<sup>(60)</sup> Outros autores determinaram também o picolinato de crómio como sendo a formulação mais absorvida, seguindo-se o metionato de crómio e o nicotinato de crómio.<sup>(22)</sup>

Apesar de o picolinato de crómio ser considerado maioritariamente a melhor forma de suplementação, já existem estudos com resultados interessantes com outras formulações. Em ratos por exemplo, o nicotinato de crómio apresentou-se como a forma de maior percentagem de retenção.<sup>(1)</sup> Outros investigadores, referem a levedura de cerveja como uma forma com biodisponibilidade elevada.<sup>(95)</sup> O histidinato de crómio, é referido como tendo uma óptima estabilidade e biodisponibilidade.<sup>(19, 25)</sup> Cientistas do departamento de agricultura dos Estados Unidos desenvolveram este complexo e referem que tem 50% mais biodisponibilidade do que o picolinato de crómio.<sup>(25)</sup> Já foi confirmado, em humanos, por outros autores, que o histidinato de crómio era a formulação melhor absorvida, seguindo-se o picolinato de crómio, cloreto de crómio e por último, o nicotinato de crómio.<sup>(144)</sup> No entanto, não há ainda estudos sobre a



eficácia e toxicidade deste complexo, nem parece estar ainda disponível no mercado. <sup>(4, 25, 60)</sup> O fenilalaninato de crómio é também uma formulação promissora. Já demonstrou melhorar a resistência à insulina em modelos obesos de DM2 e até já apresentou melhores resultados que o picolinato de crómio, uma vez que apresenta melhor solubilidade no pH fisiológico e não foram demonstrados efeitos tóxicos. <sup>(19, 35)</sup> Outra alternativa é o propionato de crómio numa forma catiónica, que é um biomimético da cromodulina, que já demonstrou em ratos diabéticos, simular as funções atribuídas à holocromodulina. <sup>(139, 140)</sup> Em termos de absorção, esta parece ser muito superior (40 a 60% conforme a quantidade ingerida) à do cloreto de crómio, nicotinato de crómio ou picolinato de crómio, devido à maior estabilidade e solubilidade. <sup>(92, 139, 145)</sup>

Num estudo muito recente, foi comparada, em ratos, a eficácia de inúmeras formas de crómio comercializadas nos Estados Unidos (isoladamente ou juntamente com outros elementos em suplementos multivitamínicos e minerais). Analisaram quelato de aminoácidos com crómio, crómio bi-nicotinato glicinato, nicotinato de crómio e polinicotinato de crómio. Apenas o nicotinato de crómio e o crómio bi-nicotinato glicinato melhoraram a sensibilidade à insulina. Foi confirmada a ideia de que conforme a forma de suplementação, os resultados poderão ser diferentes. <sup>(138)</sup>

Em Portugal, os suplementos disponíveis apresentam crómio isoladamente ou conjuntamente com outros minerais e vitaminas. As formas mais comuns são a levedura de cerveja, picolinato de crómio, cloreto de crómio, polinicotinato de crómio e quelato de aminoácidos com crómio. Geralmente, apresentam-se na forma de comprimidos, sendo que a levedura de cerveja também pode ser administrada na forma de pó. As doses variam entre 25 e 200 µg. <sup>(146-150)</sup>

### 4.3 Sobredosagem

Baixas quantidades de Cr(III) são obtidas pela alimentação e a suplementação é a fonte que maiores quantidades pode fornecer. <sup>(22)</sup>

A forma de suplementação mais polémica é o picolinato de crómio – forma tida como mais estável e que penetra mais facilmente nos tecidos. <sup>(11, 151)</sup> Alguns autores defendem que o picolinato torna o Cr(III) mais instável, podendo assim originar as formas consideradas tóxicas (Cr(IV), Cr(V) ou mesmo Cr(VI)). <sup>(92)</sup> Ainda recentemente, existe algum receio acerca desta possível oxidação do Cr(III) nas formas mais reactivas. <sup>(53)</sup>

Em estudos *in vitro*, a exposição directa do DNA ao Cr(III) parece causar danos que levam a mutações, mas a farmacocinética *in vivo* limita o seu acesso ao DNA. <sup>(22, 54)</sup> Efeitos genotóxicos foram raramente encontrados *in vivo* em animais e quando se verificaram (mesmo *in vitro*), ocorreram em concentrações e condições muito diferentes das que são relevantes e comuns na exposição de humanos (naturalmente ou por suplementação). <sup>(22, 90)</sup> Por exemplo, foi verificado aumento de mutações em ratos durante a gestação, mas as doses usadas foram cerca de 35 000 vezes superiores às provenientes de suplementos humanos (a dose diária máxima ingerida foi de 750 mg/kg). <sup>(22, 152)</sup> Apesar disto, com grandes doses – 10 000 (no caso de ratos) e 20 a 30 000 vezes (no caso de ratinhos) superior à dose comum fornecida pelos suplementos humanos (200-500 µg/dia) - também já se verificou ausência de toxicidade. <sup>(89)</sup>

Relativamente a estudos *in vivo*, em animais, doses únicas (com avaliação 24 ou 48 horas pós-suplementação) ou suplementação contínua (geralmente de várias semanas) de diferentes quantidades de picolinato de crómio (mínimo testado equivalente a 200 µg/dia num indivíduo de 50 Kg), não induziram qualquer

efeito adverso. <sup>(28, 71, 89, 153)</sup> Em humanos (amostras constituídas no mínimo por 29 indivíduos e no máximo por 830), doses entre 500 e 1000 µg Cr(III)/dia, não tiveram efeitos tóxicos major mesmo após períodos de suplementação entre 4 semanas e 1 ano. <sup>(28, 33, 104, 154, 155)</sup> Sede, diminuição da frequência urinária e alguma fadiga, foram alguns dos efeitos minor encontrados com pouca frequência. <sup>(28)</sup>

Em 2002, surgiu um estudo animal que considerava a suplementação com picolinato de crómio perigosa devido ao risco de mutagenicidade. <sup>(156)</sup> A pedido de autoridades do Reino Unido, foi avaliada novamente essa mutagenicidade, mas seguindo procedimentos reconhecidos internacionalmente (o que o primeiro estudo não tinha efectuado). Esta última avaliação demonstrou a inexistência de efeitos mutagénicos em células ováricas de rato, com doses até 500 µg/ml de picolinato de crómio (dose máxima com que foi possível trabalhar sem ocorrer precipitação). <sup>(51)</sup> Confirmando a discrepância entre resultados de diferentes estudos, foram encontradas respostas mutagénicas para o picolinato de crómio em células animais, para doses consideradas não tóxicas (dose máxima testada: 124 µg de Cr(III)/ml). <sup>(143)</sup> Em 2004 <sup>(90)</sup> e 2008 <sup>(71)</sup>, por diferentes autores, o picolinato de crómio foi considerado seguro nas doses que geralmente são usadas na suplementação com Cr(III) e até maiores (até cerca de 1000 µg de Cr(III)/dia na publicação mais recente).

Outras formas de suplementação foram também já analisadas. Numa comparação recente entre quelato de aminoácidos com crómio, crómio bi-nicotinato glicinato, nicotinato de crómio e polinicotinato de crómio, não foi encontrado qualquer sinal de toxicidade em ratos, durante 19 semanas. <sup>(138)</sup> Também em animais, a dose máxima sem efeitos adversos (NOAEL) foi considerada pelo menos 5000 µg de Cr(III)/dia, na forma de nicotinato de

crómio.<sup>(69)</sup> Numa avaliação do potencial citotóxico e genotóxico de histidinato de crómio, cloreto de crómio e picolinato de crómio em células humanas, foi demonstrado que não originaram danos oxidativos no DNA.<sup>(54)</sup>

Em indivíduos com DM2, a suplementação conjunta, durante 90 dias, de picolinato de crómio (no máximo 600 µg de Cr(III)) e biotina (no máximo 2 mg), também já demonstrou ausência de efeitos adversos.<sup>(33, 104)</sup> Nicotinato de crómio, fenilalaninato de crómio, cloreto de crómio, propionato de crómio numa forma catiónica e levedura de cerveja também parecem ser formas de suplementação seguras.<sup>(18, 28, 35, 46, 65, 88, 92, 157, 158)</sup>

O facto de a toxicidade permanecer sob controvérsia, requer cuidados na toma dos suplementos.<sup>(22)</sup> O problema parece estar no ligando e não no Cr(III) em si, uma vez que o picolinato livre já demonstrou ter efeito clastogénico e ser mais citotóxico que o picolinato de crómio e o cloreto de crómio. Em ensaios em células animais, com cloreto de crómio, nicotinato de crómio e ácido nicotínico, não foram encontrados efeitos adversos.<sup>(156, 159)</sup> Apesar de tudo, a toxicidade do picolinato de crómio nunca foi demonstrada em humanos.<sup>(54)</sup> De qualquer forma, foram surgindo propostas de ligandos mais seguros que o picolinato: propionato, histidina, fenilalanina, ácido nicotínico e o complexo formado pela glutathione (glicina, glutamato, cisteína) e ácido nicotínico da levedura de cerveja.<sup>(53)</sup> Como verificado pelas referências acima mencionadas, baixa toxicidade foi encontrada nos suplementos com estes ligandos, não havendo tanta discrepância entre estudos como com os efectuados com o picolinato de crómio.<sup>(53)</sup>

A baixa absorção intestinal é a principal razão apontada para os resultados geralmente negativos em estudos de genotoxicidade em animais.<sup>(22)</sup> Além disto, por absorção ou administrados endovenosamente, os compostos com Cr(III) são

rapidamente eliminados do organismo. 10 horas é o tempo médio de semi-vida do Cr(III) após administração oral. A acumulação não parece representar um problema. <sup>(22)</sup> Portanto, o medo de alguns investigadores de que o Cr(III) se acumulasse no organismo e acabasse por gerar quantidades suficientes de Cr(VI) que causariam toxicidade, parece não viável, pela sua falta de acumulação e dificuldade de ocorrência dessa reacção. <sup>(22, 53, 93, 94, 160)</sup> A bioacumulação ocorre principalmente no fígado e rins, mas nenhum efeito adverso foi verificado em estudos animais, sendo que num deles, ratos com problemas renais sob suplementação crónica com picolinato de crómio, não viram a sua função renal agravada, nem afectados a pressão arterial e batimentos cardíacos. <sup>(90, 151)</sup>

Ao longo dos últimos anos, a evidência parece apontar para a segurança da toma de suplementos de crómio. <sup>(28, 65, 71, 90, 161)</sup> De qualquer forma, ao longo dos diferentes estudos vão surgindo raros casos de algumas alterações que se podem atribuir à suplementação. Não abrangem uma percentagem significativa de indivíduos, mas não podem deixar de ser referidos: dor no peito, desidratação, agitação, tontura, dor de cabeça, diminuição da sede e frequência urinária, elevação da ureia, anormalidades da função renal, anemia, disfunção hepática, falência renal e alterações cognitivas e motoras. <sup>(28, 89, 115, 162)</sup> Apesar da falta de efeitos adversos a nível morfológico, continuam a faltar estudos que elucidem as consequências a nível funcional, uma vez que alguns efeitos adversos, como os enumerados anteriormente, apesar de raros, continuam sem explicação. <sup>(89)</sup> Além disso, é preciso harmonizar discrepâncias metodológicas (como uso de diferentes solventes ou exposição das células a concentrações para além do que poderá acontecer fisiologicamente, em modelos *in vivo* e em humanos), para se obterem conclusões mais sólidas. <sup>(22, 105)</sup> Como recentemente alguns investigadores

reabriram a discussão sobre a possibilidade de o Cr(III) gerar Cr(VI) e originar toxicidade, são necessários estudos sobre o efeito da suplementação a longo prazo, já que a curto prazo parece não haver complicações. <sup>(22, 53, 93, 160)</sup>

---

## **5. Trabalhos de investigação**

São de interesse, ensaios clínicos (estudos experimentais), randomizados, com grupo controlo e duplamente cegos, porque só assim se pode estabelecer a existência ou inexistência de efeito, enquanto se controlam os confundidores, que podem mascarar ou fazer sobressair uma possível associação entre crómio e a acção da insulina. Outro tipo de estudos menos rigorosos acabam por introduzir muitos viéses e impossibilitar a determinação de qualquer relação. <sup>(50)</sup> *A American Diabetes Association*, refere que aceita possíveis terapias alternativas para a diabetes quando estas são consideradas seguras e efectivas pela *Food and Drug Administration* (FDA) ou, quando existe evidência científica que as suporte, sempre com estudos experimentais. <sup>(163)</sup> Em 2005 e em 2006, a FDA considerou como inconclusiva a relação entre crómio e resistência à insulina, mas na análise mais recente, foram apenas revistos estudos maioritariamente anteriores ao ano 2000. <sup>(164, 165)</sup> Ao longo dos anos, as revisões bibliográficas sobre este tema dividem-se entre considerar benéfico o papel da suplementação de crómio na diabetes <sup>(4, 27, 32, 80)</sup>, ou apontar o efeito deste oligoelemento como inconclusivo. <sup>(3, 66, 161)</sup>

Os trabalhos de investigação sobre esta temática apresentam bastantes diferenças: tipo de formulação utilizada, doses administradas, duração da investigação, método de avaliação do metabolismo dos hidratos de carbono, modo de selecção dos indivíduos. <sup>(4, 23, 58, 101, 135, 166)</sup> Até há pouco tempo, muitos

eram *open-label studies*, estudos que não são cegos, originam muitos viéses e, ainda hoje, são polémicos. <sup>(167, 168)</sup> Número limitado de indivíduos, grupos muito heterogêneos no que diz respeito a idade e falta de contabilização de existência de hipertensão e outros confundidores, são factores que levam a conclusões sempre diferentes nos diversos estudos. <sup>(101, 133, 169)</sup> Os factores genéticos e ambientais (incluindo o tipo de alimentação) de cada indivíduo, podem alterar o metabolismo do crómio de diferentes modos mas, nem sempre a contribuição do crómio existente na alimentação normal dos indivíduos é considerada. <sup>(4, 23, 58)</sup> Este último parâmetro é de extrema importância porque a suplementação pode só beneficiar aqueles que se encontram em estado de deficiência. <sup>(58, 96)</sup> Algumas técnicas que poderão ajudar na determinação dos níveis de crómio, já foram anteriormente referidas. Outras hipóteses são, por exemplo, com base em questionários alimentares, sugerir suplementação a indivíduos em que se suspeitasse de deficiência através do tipo de alimentos que habitualmente consomem <sup>(58)</sup> ou actuar retrospectivamente, isto é, suplementar e caso se verifiquem resultados, suspender a suplementação para verificar se há retrocesso dos benefícios inicialmente encontrados. <sup>(58, 170)</sup> Este último modo de actuação já foi utilizado. <sup>(85, 170)</sup> Além de tudo isto, o crómio pode também só beneficiar indivíduos com alterações do metabolismo da glicose e do colesterol em conjunto, como já referido anteriormente, pelo que é fundamental monitorizar também o perfil lipídico dos participantes nos estudos. <sup>(6, 112-114)</sup> A avaliação dos níveis iniciais e finais de crómio deveria ser sempre efectuada, assim como os valores habituais de ingestão. <sup>(161)</sup>

Factores importantes na avaliação da qualidade dos trabalhos de investigação são, por exemplo: se existe placebo, os métodos de recolha de

dados, a qualidade da análise estatística, as características da população escolhida e o tipo de variáveis de resultado analisadas que podem ser, por exemplo, a concentração de glicose sanguínea (em jejum e na prova de tolerância oral à glicose) e a resistência à insulina (através do *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, razão glicose insulina ou índice de resistência à insulina do *homeostasis model assessment* (HOMA)). Estas são as variáveis de resultado consideradas válidas pela FDA, para avaliação de efeitos na DM2. <sup>(164, 165)</sup> Uma vez que as concentrações de glicose e insulina flutuam com alterações na dieta, exercício e uso de alguns medicamentos, a medição da hemoglobina glicosilada (HbA1C) é também um parâmetro importante, pois espelha o controlo glicémico a longo prazo. <sup>(3)</sup>

### 5.1 Doses e duração de suplementação

Já em 1998 se começava a perceber que as doses usadas nos trabalhos de investigação e a duração de suplementação, em indivíduos com DM2, poderiam não estar a ser as mais adequadas. As doses diárias rondavam os 200 µg, mas efeitos só começaram a ser notados com doses entre 400 e 1000 µg. <sup>(23, 169)</sup> Com grandes doses, mais efeitos benéficos começaram a surgir <sup>(101, 124)</sup>, sendo que foi a partir de 2004 que se começaram a usar doses superiores a 200 µg e geralmente até 1000 µg. <sup>(4, 27)</sup> Relativamente à duração da suplementação, esta variou até 2004, geralmente entre 10 dias e 4 meses. Com o passar dos anos, houve preocupação por parte dos investigadores em analisar cada vez maiores períodos de tempo, uma vez que mais efeitos eram encontrados nessas circunstâncias. <sup>(3, 66)</sup> Se a hipótese de alteração da expressão genética se confirmasse, efectivamente não seria em pouco tempo, que se notariam alterações. <sup>(1)</sup>



Serão analisados de seguida, estudos posteriores a 2004 (inclusive), porque depois dessa data, as dosagens e duração de suplementação foram aumentadas e mais estudos experimentais começaram a ser realizados.

## 5.2 Estudos em animais

Os animais utilizados nestes estudos são geralmente ratos ou ratinhos. Estes animais, diferem do ser humano em diversos parâmetros de interesse como a massa corporal ou a velocidade e modo como metabolizam nutrientes e tóxicos. O cálculo de doses de suplementação adequadas e que possam depois ser comparadas com as de humanos, requer bastante trabalho. Geralmente, os investigadores não referem o método de extrapolação usado para calcular as doses nos diferentes estudos (existem vários e uns mais adequados que outros).<sup>(15, 171)</sup> Desde 2004 e até 2008, existem muitos estudos experimentais e todos demonstraram efeitos benéficos em pelo menos um parâmetro que diga respeito ao controlo glicémico.<sup>(15, 18, 19, 34, 35, 41, 46, 78, 101, 103, 105, 108, 110, 118, 129, 134, 138, 139, 172)</sup> Várias foram as formulações analisadas (picolinato de crómio, nicotinato de crómio, cloreto de crómio, fenilalaninato de crómio, propionato de crómio numa forma catiónica, levedura de cerveja); vários os tempos de estudo (3-32 semanas) e várias as doses, sendo que estas se assemelham às utilizadas nos estudos em humanos.

## 5.3 Estudos em humanos – ensaios clínicos

Não podem deixar de ser referidos dois estudos publicados em 2008, embora não sejam ensaios clínicos. Um deles diz respeito a NPT e encontrou resultados semelhantes ao *case reporte* de 1977 (também com cloreto de crómio), a partir de onde se começou a considerar o crómio um nutriente essencial. A paciente em questão viu revertida a sua resistência à insulina depois de suplementada com crómio.<sup>(21, 100)</sup> O outro estudo foi efectuado apenas com 8

indivíduos com o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e foram encontradas melhorias na sensibilidade à insulina, com 1000 µg/dia de picolinato de crómio durante 8 semanas. <sup>(162)</sup>

Dos ensaios clínicos analisados (estudos experimentais, randomizados, com grupo controlo, duplamente cegos e quase sempre em indivíduos com resistência à insulina ou já com DM2), 3 contrariam o papel do crómio na resistência à insulina e DM2 <sup>(115, 173, 174)</sup> e 14 suportam essa relação <sup>(33, 79, 104, 117, 119, 125, 128, 135, 157, 166, 175-178)</sup>. Torna-se difícil comparar os estudos porque existem inúmeras variáveis que diferem sempre de estudo para estudo. Nem sempre é claro através da leitura dos artigos, se a quantidade de suplementação referida é relativa à quantidade de suplemento ou já de Cr(III). Nos 4 casos em que não foi claro que a quantidade suplementada referida era já de Cr(III) <sup>(115, 174, 175, 177)</sup> essa conversão foi feita, sabendo que o picolinato de crómio possui entre 12 a 12,4% <sup>(115, 179)</sup> de Cr(III) e o nicotinato de crómio possui aproximadamente 10%. <sup>(18)</sup> No anexo 1, estão resumidas as características de todos os estudos encontrados.

As dosagens utilizadas foram, no mínimo, de 25 µg de Cr(III) por dia <sup>(177)</sup> e, no máximo, de 1000 µg <sup>(117, 119, 135, 166)</sup>, sendo que em 4 casos a suplementação foi repartida em 2 tomas diárias <sup>(115, 128, 135, 176)</sup>. As formulações utilizadas foram maioritariamente picolinato de crómio <sup>(115, 125, 135, 166, 174, 176, 177)</sup> e picolinato de crómio acrescido de 2 mg de biotina (o que também dificulta as conclusões por não permitir saber se o efeito se deve ao crómio, à biotina ou a um efeito sinérgico entre os dois) <sup>(33, 79, 104, 178)</sup>, mas também cloreto de crómio <sup>(128)</sup>, nicotinato de crómio <sup>(175)</sup> e levedura de cerveja <sup>(117, 119, 157, 173)</sup>. O tempo de estudo variou entre, no mínimo, 3 semanas <sup>(176)</sup> e, no máximo 6 meses <sup>(115, 117, 119, 135, 166, 173)</sup> e o tamanho da amostra entre 10 <sup>(177)</sup> e 348 indivíduos <sup>(33, 104)</sup>. Apenas num dos estudos se efectuou a

contabilização do crómio proveniente da alimentação, tendo-se chegado à conclusão de que essa ingestão era inferior às recomendações. <sup>(178)</sup> Noutros casos foi medido o crómio plasmático e urinário, sendo que no final da suplementação os valores eram sempre superiores no grupo suplementado. <sup>(117, 119, 157, 174)</sup> Não se sabe portanto, se quem beneficiou da suplementação tinha ou não défice de Cr(III). A selecção dos indivíduos também apresenta bastantes diferenças no que diz respeito a: idades, índice de massa corporal, existência de DM2 ou só ainda estado de resistência à insulina, medicação tomada pelos indivíduos (antidiabéticos orais ou insulina), valor de HbA1C inicial. Dois dos estudos foram realizados em indivíduos com condições específicas: síndrome do ovário poliquístico <sup>(177)</sup> e VIH <sup>(175)</sup>. Os parâmetros finais avaliados também não foram sempre os mesmos entre os diferentes estudos: resistência à insulina, glicose em jejum e na prova de tolerância oral, insulina basal, HbA1C, fructosamina, perfil lipídico. Não há nenhum parâmetro claro que faça distinguir os estudos em que se encontrou algum efeito, dos em que isso não se verificou.

---

## **6. Análise crítica**

A ingestão de alimentos menos refinados é aconselhada na diabetes. <sup>(14, 180)</sup> Estes alimentos, trarão benefícios pelo seu maior teor em crómio, mas também porque possuem um menor índice glicémico e maior teor de fibras, que poderão melhorar a sensibilidade à insulina. <sup>(14)</sup> Uma alimentação saudável e que privilegiasse alimentos ricos em crómio, seria protectora não só de resistência à insulina, mas também de outras anormalidades que poderão surgir devido a hábitos alimentares que incluam em grande percentagem, alimentos refinados e ricos em gordura. Como recomenda a ADA, uma alimentação correcta será

fornecedora de um conjunto alargado de macro e micronutrientes e não simplesmente de alguns como acontece com os suplementos. <sup>(137)</sup> A verdade, é que continuarão a existir indivíduos com hábitos alimentares desadequados que potenciam o aparecimento de deficiências nutricionais. Será nestes indivíduos que a suplementação poderá ter as suas vantagens. Possuir resistência à insulina ou já diabetes e manter hábitos alimentares desajustados não é certamente conveniente, mas mais uma vez há quem continue a fazê-lo. Não deve ser deixado de parte o incentivo de uma alimentação equilibrada e variada, mas a toma de suplementos de crómio parece poder beneficiar alguns indivíduos já com DM2 ou só resistência à insulina (e quanto pior o controlo glicémico o benefício parece maior). O risco de toxicidade parece não existir, pelo menos nas doses e duração de suplementação até agora analisadas.

As complicações que resultam da diabetes representam uma grande fatia das despesas de saúde por todo o mundo. <sup>(15)</sup> A avaliação de suplementos de baixo custo que possam ajudar no controlo glicémico, não deve ser deixada de parte, até porque poderia ajudar na prevenção de complicações que geralmente surgem a longo prazo. Um problema que se coloca a esta situação é o facto de em Portugal, suplementos nutricionais serem relativamente dispendiosos, o que dificulta a sua implementação. <sup>(146-150)</sup> De qualquer forma, estes resultados são promissores mas devem ser utilizados com alguma prudência, uma vez que não foram definidos ainda a população que mais beneficiará desta suplementação, em que doses, com que formulação e durante quanto tempo. A investigação científica deve continuar no sentido de definir melhor quem beneficia desta suplementação e em que condições. Muitos estudos podem ainda ser efectuados, na busca de consistência científica, tentando não repetir erros de trabalhos anteriores e

replicando os estudos onde se verificaram efeitos benéficos. Aspectos que não podem ser esquecidos são, por exemplo, a análise de: ingestão de crómio, níveis plasmáticos e tecidulares de crómio pré e pós suplementação, diferentes doses e diferentes formulações mas em indivíduos com características semelhantes, grande número de indivíduos, monitorizando também o perfil lipídico. Esta avaliação terá que ser efectuada com duração de suplementação superior à até agora analisada (no máximo de 6 meses). Não pode também ficar esquecido o estudo do potencial profiláctico do crómio, através de estudos em indivíduos com resistência à insulina para averiguar a prevenção ou não do aparecimento de DM2.

O crómio deve ser visto como nutriente e não como fármaco. Poderá ajudar na melhoria do controlo glicémico em indivíduos com resistência à insulina ou DM2 e algum grau de deficiência deste oligoelemento.

---

## **7. Conclusão**

Não há ainda consenso sobre a população que poderá beneficiar da suplementação, a melhor formulação a usar ou a dosagem e duração de suplementação adequada. A deficiência de crómio, ou pelo menos um nível de crómio abaixo da normalidade, poderá existir em diversos grupos populacionais. Na presença de resistência à insulina ou DM2 há mais susceptibilidade a esta deficiência e é nestes indivíduos que a suplementação se poderá tornar benéfica. Existem inúmeros estudos experimentais em animais e humanos, em que foram encontrados efeitos positivos, mas mais estudos são necessários para clarificar exactamente em que situações esta suplementação poderá trazer benefícios e quais os mecanismos envolvidos.

---

## **8. Referências Bibliográficas**

1. Lau FC, Bagchi M, Sen CK, Bagchi D. Nutrigenomic basis of beneficial effects of chromium(III) on obesity and diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2008; 317(1-2):1-10.
2. American Diabetes Association [homepage]. [Citado em Jan 2009]. Disponível em: <http://www.diabetes.org/type-2-diabetes.jsp>.
3. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(1):148-55.
4. Broadhurst CL, Domenico P. Clinical studies on chromium picolinate supplementation in diabetes mellitus--a review. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8(6):677-87.
5. Anderson RA. Chromium in the prevention and control of diabetes. *Diabetes Metab.* 2000; 26(1):22-7.
6. Anderson RA. Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity. *Proc Nutr Soc.* 2008; 67(1):48-53.
7. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care.* 2008; 31(9):1898-904.
8. Borge PD, Moibi J, Greene SR, Trucco M, Young RA, Gao Z, et al. Insulin receptor signaling and sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase in beta-cells. *Diabetes.* 2002; 51 Suppl 3:S427-33.
9. Cerasi E. [And what about diabetes?]. *Bull Acad Natl Med.* 2007; 191(4-5):941-3; discussion 43.
10. Brown M. Harnessing chromium in the fight against diabetes. *Drug Discov Today.* 2003; 8(21):962-3.
11. Vinson JA. So many choices, so what's a consumer to do?: A commentary on "Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF-alpha, IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats". *Free Radic Biol Med.* 2007; 43(8):1121-3.
12. Stump CS, Henriksen EJ, Wei Y, Sowers JR. The metabolic syndrome: role of skeletal muscle metabolism. *Ann Med.* 2006; 38(6):389-402.
13. Evans JL. Antioxidants: do they have a role in the treatment of insulin resistance? *Indian J Med Res.* 2007; 125(3):355-72.
14. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2008; 31 Suppl 1:S61-78.
15. Abdourahman A, Edwards JG. Chromium supplementation improves glucose tolerance in diabetic Goto-Kakizaki rats. *IUBMB Life.* 2008; 60(8):541-8.
16. Kelly GS. Insulin resistance: lifestyle and nutritional interventions. *Altern Med Rev.* 2000; 5(2):109-32.
17. Frauchiger MT, Wenk C, Colombani PC. Effects of acute chromium supplementation on postprandial metabolism in healthy young men. *J Am Coll Nutr.* 2004; 23(4):351-7.
18. Rink C, Roy S, Khanna S, Rink T, Bagchi D, Sen CK. Transcriptome of the subcutaneous adipose tissue in response to oral supplementation of type 2 Leprdb obese diabetic mice with niacin-bound chromium. *Physiol Genomics.* 2006; 27(3):370-9.

19. Yang X, Li SY, Dong F, Ren J, Sreejayan N. Insulin-sensitizing and cholesterol-lowering effects of chromium (D-Phenylalanine)<sub>3</sub>. *J Inorg Biochem.* 2006; 100(7):1187-93.
20. de la Poza Gomez G, Rivero Fernandez M, Vazquez Romero M, Angueira Lapena T, Arranz de la Mata G, Boixeda de Miquel D. [Constitutional syndrome associated to metformin induced hepatotoxicity.]. *Gastroenterol Hepatol.* 2008; 31(10):643-5.
21. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30(4):531-8.
22. Eastmond DA, Macgregor JT, Slesinski RS. Trivalent chromium: assessing the genotoxic risk of an essential trace element and widely used human and animal nutritional supplement. *Crit Rev Toxicol.* 2008; 38():173-90(3):173-90.
23. Anderson RA. Chromium, glucose intolerance and diabetes. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(6):548-55.
24. Vincent JB. Recent Advances in Nutritional Sciences: The Biochemistry of Chromium. *J Nutr.* 2000; 130:715-18.
25. Wang H, Kruszewski A, Brautigan DL. Cellular chromium enhances activation of insulin receptor kinase. *Biochemistry.* 2005; 44(22):8167-75.
26. Brautigan DL, Kruszewski A, Wang H. Chromium and vanadate combination increases insulin-induced glucose uptake by 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 347(3):769-73.
27. Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2007; 30(8):2154-63.
28. Lamson DS, Plaza SM. The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern Med Rev.* 2002; 7(3):218-35.
29. Terpilowska S, Zaporowska H. [The role of chromium in cell biology and medicine]. *Przegl Lek.* 2004; 61 Suppl 3:51-4.
30. Pechova A, Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: a review *Veterinari Medicina.* 2007; 52(1):1-18.
31. Gallagher ML. Micronutrientes: Minerals - Chromium. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editores. *Krause's Food & Nutrition Therapy.* 12nd ed.: Saunders Elsevier; 2008. p. 132-33.
32. Bartlett HE, Eperjesi F. Nutritional supplementation for type 2 diabetes: a systematic review. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008; 28(6):503-23.
33. Albarracin C, Fuqua B, Geohas J, Juturu V, Finch MR, Komorowski JR. Combination of chromium and biotin improves coronary risk factors in hypercholesterolemic type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blind randomized clinical trial. *J Cardiometab Syndr.* 2007; 2(2):91-7.
34. Chen WY, Chen CJ, Liu CH, Mao FC. Chromium supplementation enhances insulin signalling in skeletal muscle of obese KK/HIJ diabetic mice. *Diabetes Obes Metab.* 2008.
35. Yang X, Palanichamy K, Ontko AC, Rao MN, Fang CX, Ren J, et al. A newly synthetic chromium complex--chromium(phenylalanine)<sub>3</sub> improves insulin responsiveness and reduces whole body glucose tolerance. *FEBS Lett.* 2005; 579(6):1458-64.
36. Anderson RA. Chromium and diabetes. *Nutrition.* 1999; 15(9):720-2.



37. Simonson GD, Kendall DM. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis.* 2005; 16(8):465-72.
38. Carvalheiro M. Insulino-resistência: o que é? In: Santos AP, Freitas C, Rodrigues E, Cardoso H, Fonseca H, Palma I, et al., editores. Manual sobre insulino-resistência Realizado pelo: GEIR - Grupo de Estudo da Insulino-resistência da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2ª ed.; 2006.
39. Martins M. Etiopatogenia da insulino-resistência / hiperinsulinismo. In: Santos AP, Freitas C, Rodrigues E, Cardoso H, Fonseca H, Palma I, et al., editores. Manual sobre insulino-resistência Realizado pelo: GEIR – Grupo de Estudo da Insulino-resistência da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2ª ed.; 2006.
40. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, de Alvaro C, Rondinone CM, Valverde AM, Lorenzo M. Protein-tyrosine phosphatase 1B-deficient myocytes show increased insulin sensitivity and protection against tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56(2):404-13.
41. Shindea UA, Sharma G, Xu YJ, Dhalla NS, Goyal RK. Insulin sensitising action of chromium picolinate in various experimental models of diabetes mellitus. *J Trace Elem Med Biol.* 2004; 18(1):23-32.
42. Vrtovec M, Vrtovec B, Briski A, Kocijancic A, Anderson RA, Radovancevic B. Chromium supplementation shortens QTc interval duration in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Heart J.* 2005; 149:632-6.
43. Wang P, Mariman EC. Insulin resistance in an energy-centered perspective. *Physiol Behav.* 2008; 94(2):198-205.
44. Indiana university school of medicine: The Medical Biochemistry Page [homepage]. King MW.2008.[Citado em 2009 Jan] [actualizado em 2008 Nov]. Disponível em: <http://themedicalbiochemistrypage.org/>.
45. Li ZL. Direct observation of the autophosphorylation of insulin receptor kinase by mass spectrometry. *Chinese Chemical Letters.* 2009; 20:204-06.
46. Jain SK, Rains JL, Croad JL. Effect of chromium niacinate and chromium picolinate supplementation on lipid peroxidation, TNF-alpha, IL-6, CRP, glycated hemoglobin, triglycerides, and cholesterol levels in blood of streptozotocin-treated diabetic rats. *Free Radic Biol Med.* 2007; 43(8):1124-31.
47. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114(3):183-94.
48. Lorenzo M, Fernandez-Veledo S, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, De Alvaro C, Nieto-Vazquez I. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci.* 2008; 86(14 Suppl):E94-104.
49. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?. *Diabetes Care.* 2008; 31(Suppl 2):S262-8.
50. Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(11):2741-51.
51. Slesinski RS, Clarke JJ, San RH, Gudi R. Lack of mutagenicity of chromium picolinate in the hypoxanthine phosphoribosyltransferase gene mutation assay in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res.* 2005; 585(1-2):86-95.



52. Insel P, Turner RE, Ross D. Trace minerals - Chromium. In: Nutrition. 3rd ed.: Jones and barlett Publishers, Inc; 2007. American Dietetic Association, p. 524-26.
53. Levina A, Lay PA. Chemical properties and toxicity of chromium(III) nutritional supplements. *Chem Res Toxicol*. 2008; 21(3):563-71.
54. Hininger I, Benaraba R, Osman M, Faure H, Roussel AM, Anderson RA. Safety of trivalent chromium complexes: No evidence for DNA damage in human HaCaT keratinocytes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2007; 42(12):1759-65.
55. Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, Poos M, Food and Nutrition Board IoM, The National Academies. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *J Am Diet Assoc*. 2001; 101(3):294-301.
56. Liu KJ, Shi X. In vivo reduction of chromium (VI) and its related free radical generation. *Mol Cell Biochem*. 2001; 222(1-2):41-7.
57. Volpe SL. Minerals as ergogenic aids. *Curr Sports Med Rep*. 2008; 7(4):224-9.
58. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Complementary therapies for diabetes: the case for chromium, magnesium, and antioxidants. *Arch Med Res*. 2005; 36(3):250-7.
59. [no authors listed]. Chromium: the forgotten mineral. *Harv Mens Health Watch*. 2007; 11(6):6-7.
60. DiSilvestro RA, Dy E. Comparison of acute absorption of commercially available chromium supplements. *J Trace Elem Med Biol*. 2007; 21(2):120-4.
61. Afonso AB. A importância do cromo na alimentação humana [Monografia]. Instituto Superior de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto; 1998.
62. Clodfelder BJ, Vincent JB. The time-dependent transport of chromium in adult rats from the bloodstream to the urine. *J Biol Inorg Chem*. 2005; 10(4):383-93.
63. National Institute of Health – Office of Dietary Supplements [homepage]. Dietary Supplement Fact Sheet: Chromium. 2005 [citado em 2008 Nov]. Disponível em: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/chromium.asp>.
64. Basu TK. Intestinal absorption in health and disease: micronutrients. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2003; 17 (6):957-79.
65. Institute of medicine of the national academies [homepage]. Prototype Monograph on Chromium Picolinate. 2004. [citado em 2008 Dez]. Disponível em: <http://www.iom.edu/Object.File/Master/55/479/Chromium%20Picolinate.pdf>.
66. Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc*. 2004; 63(1):41-7.
67. Racek J. Chromium as an essential element. *Cas Lek Cesk*. 2003; 142(6):335-9.
68. Upreti RK, Shrivastava R, Chaturvedi UC. Gut microflora & toxic metals: chromium as a model. *Indian J Med Res*. 2004; 119(2):49-59.
69. Shara M, Yasmin T, Kincaid AE, Limpach AL, Bartz J, Brenneman KA, et al. Safety and toxicological evaluation of a novel niacin-bound chromium (III) complex. *J Inorg Biochem*. 2005; 99(11):2161-83.
70. Roussel AM, Andriollo-Sanchez M, Ferry M, Bryden NA, Anderson RA. Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in French free-living elderly. *Br J Nutr*. 2007; 98(2):326-31.
71. Komorowski JR, Greenberg D, Juturu V. Chromium picolinate does not produce chromosome damage. *Toxicol In Vitro*. 2008; 22(3):819-26.

72. Hajifaraji M, Leeds AR. The effect of high and low glycemic index diets on urinary chromium in healthy individuals: a cross-over study. *Arch Iran Med.* 2008; 11(1):57-64.
73. Herting G, Wallinder IO, Leygraf C. Corrosion-induced release of chromium and iron from ferritic stainless steel grade AISI 430 in simulated food contact. *Journal of Food Engineering.* 2008; 87(2): 291-300.
74. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Temperature and pH effects on the release of chromium from stainless steel into water and fruit juices. *J Agric Food Chem.* 1983; 31(1):89-92.
75. Flint GN, Packirisamy S. Purity of food cooked in stainless steel utensils. *Food Addit Contam.* 1997; 14(2):115-26.
76. Davis ML, Seaborn CD, Stoecker BJ. Effect of over-the-counter drugs on <sup>51</sup>chromium retention and urinary excretion in rats. *Nutrition Research.* 1995; 15(2):201-10.
77. Seaborn CD, Stoecker BJ. Effects of antacid or ascorbic acid on tissue accumulation and urinary excretion of <sup>51</sup>chromium. *Nutrition Research.* 1990; 10(12):1401-07.
78. Machalinski B, Walczak M, Syrenicz A, Machalinska A, Grymula K, Stecewicz I, et al. Hypoglycemic potency of novel trivalent chromium in hyperglycemic insulin-deficient rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2006; 20(1):33-9.
79. Singer GM, Geohas J. The effect of chromium picolinate and biotin supplementation on glycemic control in poorly controlled patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized trial. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8(6):636-43.
80. Preuss HG, Anderson RA. Chromium update: examining recent literature 1997-1998. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 1998; 1(6):509-12.
81. Rajpathak S, Rimm EB, Li T, Morris JS, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Lower toenail chromium in men with diabetes and cardiovascular disease compared with healthy men. *Diabetes Care.* 2004; 27(9):2211-6.
82. Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, et al. Serum chromium does not predict glucose tolerance in late pregnancy. *Diabetes Care.* 2006; 29(8):1826-32.
83. Hambidge M. Biomarkers of trace mineral intake and status. *J Nutr.* 2003; 133 Suppl 3:948S-55S.
84. Stupar J, Vrtovec M, Dolinsek F. Longitudinal hair chromium profiles of elderly subjects with normal glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2007; 56(1):94-104.
85. Wells IC, Claassen JP, Anderson RJ. A test for adequacy of chromium nutrition in humans--relation to type 2 diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 303(3):825-7.
86. Bahijri SM, Muft iAM. Beneficial effects of chromium in people with type 2 diabetes, and urinary chromium response to glucose load as a possible indicator of status. *Biol Trace Elem Res.* 2002; 85(2):97-109.
87. Longnecker MP, Stampfer MJ, Morris JS, Spate V, Baskett C, Mason M, et al. A 1-y trial of the effect of high-selenium bread on selenium concentrations in blood and toenails. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57(3):408-13.
88. Bagchi D, Stohs SJ, Downs BW, Bagchi M, Preuss HG. Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology.* 2002; 180(1):5-22.

89. Rhodes MC, Hebert CD, Herbert RA, Morinello EJ, Roycroft JH, Travlos GS, et al. Absence of toxic effects in F344/N rats and B6C3F1 mice following subchronic administration of chromium picolinate monohydrate. *Food Chem Toxicol.* 2005; 43(1):21-9.
90. Berner TO, Murphy MM, Slesinski R. Determining the safety of chromium tripicolinate for addition to foods as a nutrient supplement. *Food Chem Toxicol.* 2004; 42(6):1029-42.
91. Grevatt, P.C. [U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC]. Toxicological review of trivalent chromium: In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Aug 1998.
92. Bailey MM, Sturdivant J, Jernigan PL, Townsend MB, Bushman J, Ankareddi I, et al. Comparison of the potential for developmental toxicity of prenatal exposure to two dietary chromium supplements, chromium picolinate and  $[\text{Cr}_3\text{O}(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3)_6(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ , in mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008; 83(1):27-31.
93. Levina A, Lay PA. Mechanistic studies of relevance to the biological activities of chromium. *Coordination Chemistry Reviews* 2005; 249:281-98.
94. Dayan AD, Paine AJ. Mechanisms of chromium toxicity, carcinogenicity and allergenicity: review of the literature from 1985 to 2000. *Hum Exp Toxicol.* 2001; 20(9):439-51.
95. Kerger BD, Paustenbach DJ, Corbett GE, Finley BL. Absorption and elimination of trivalent and hexavalent chromium in humans following ingestion of a bolus dose in drinking water. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996; 141(1):145-58.
96. Vincent JB. Mechanisms of Chromium Action: Low-Molecular-Weight Chromium-Binding Substance. *Journal of the American College of Nutrition.* 1999; 18(1):6-12.
97. Vincent JB. Elucidating a biological role for chromium at a molecular level. *Acc Chem Res.* 2000; 33(7):503-10.
98. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *J Nutr.* 1993; 123(4):626-33.
99. Vincent JB. Relationship between glucose tolerance factor and low-molecular-weight chromium-binding substance. *J Nutr.* 1994; 124(1):117-9.
100. Via M, Scurlock C, Raikhelkar J, Di Luozzo G, Mechanick JI. Chromium infusion reverses extreme insulin resistance in a cardiothoracic ICU patient. *Nutr Clin Pract.* 2008; 23(3):325-8.
101. Wang ZQ, Zhang XH, Russell JC, Hulver M, Cefalu WT. Chromium picolinate enhances skeletal muscle cellular insulin signaling in vivo in obese, insulin-resistant JCR:LA-cp rats. *J Nutr.* 2006; 136(2):415-20.
102. Miranda ER, Dey CS. Effect of chromium and zinc on insulin signaling in skeletal muscle cells. *Biol Trace Elem Res.* 2004; 101(1):19-36.
103. Shinde Urmila A, Sharma G, Xu Yan J, Dhalla Naranjan S, Goyal Ramesh K. Anti-diabetic activity and mechanism of action of chromium chloride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004; 112(5):248-52.
104. Albarracin CA, Fuqua BC, Evans JL, Goldfine ID. Chromium picolinate and biotin combination improves glucose metabolism in treated, uncontrolled overweight to obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24(1):41-51.
105. Sahin K, Onderci M, Tuzcu M, Ustundag B, Cikim G, Ozercan IH, et al. Effect of chromium on carbohydrate and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetes mellitus: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolism.* 2007; 56(9):1233-40.

106. Peterson RL, Banker KJ, Garcia TY, Works CF. Isolation of a novel chromium(III) binding protein from bovine liver tissue after chromium(VI) exposure. *J Inorg Biochem.* 2008; 102(4):833-41.
107. Sreekanth R, Pattabhi V, Rajan SS. Molecular basis of chromium insulin interactions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 369(2):725-9.
108. Dong F, Kandadi MR, Ren J, Sreejayan N. Chromium (D-phenylalanine)<sub>3</sub> supplementation alters glucose disposal, insulin signaling, and glucose transporter-4 membrane translocation in insulin-resistant mice. *J Nutr.* 2008; 138(10):1846-51.
109. Zhao P, Wang J, Ma H, Xiao Y, He L, Tong C, et al. A newly synthetic chromium complex-Chromium (d-phenylalanine)<sub>3</sub> activates AMP-activated protein kinase and stimulates glucose transport. *Biochem Pharmacol.* 2008.
110. Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Samuel SM, Zhan L, Maulik G, Bagchi M, et al. Niacin bound chromium treatment induces myocardial Glut-4 translocation and caveolar interaction via Akt, AMPK and eNOS phosphorylation in streptozotocin induced diabetic rats after ischemia-reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1792(1):39-48.
111. Jain SK, Rains JL, Croad JL. High glucose and ketosis (acetoacetate) increases, and chromium niacin decreases, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion and oxidative stress in U937 monocytes. *Antioxid Redox Signal.* 2007; 9(10):1581-90.
112. Pattar GR, Tackett L, Liu P, Elmendorf JS. Chromium picolinate positively influences the glucose transporter system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycemic diabetic conditions. *Mutat Res.* 2006; 610(1-2):93-100.
113. Chen G, Liu P, Pattar GR, Tackett L, Bhonagiri P, Strawbridge AB, et al. Chromium activates glucose transporter 4 trafficking and enhances insulin-stimulated glucose transport in 3T3-L1 adipocytes via a cholesterol-dependent mechanism. *Mol Endocrinol.* 2006; 20(4):857-70.
114. Horvath EM, Tackett L, McCarthy AM, Raman P, Brozinick JT, Elmendorf JS. Antidiabetogenic effects of chromium mitigate hyperinsulinemia-induced cellular insulin resistance via correction of plasma membrane cholesterol imbalance. *Mol Endocrinol.* 2008; 22(4):937-50.
115. Kleefstra N, Houweling ST, Jansman FG, Groenier KH, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes in an obese Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2006; 29(3):521-5.
116. Wang YQ, Yao MH. Effects of chromium picolinate on glucose uptake in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes involve activation of p38 MAPK. *J Nutr Biochem.* 2009.
117. Cheng HH, Lai MH, Hou WC, Huang CL. Antioxidant effects of chromium supplementation with type 2 diabetes mellitus and euglycemic subjects. *J Agric Food Chem.* 2004; 52(5):1385-9.
118. Nakhoul F, Abassi Z, Morgan M, Sussan S, Mirsky N. Inhibition of diabetic nephropathy in rats by an oral antidiabetic material extracted from yeast. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(4 Suppl 2):S127-31.



119. Lai MH. Antioxidant effects and insulin resistance improvement of chromium combined with vitamin C and e supplementation for type 2 diabetes mellitus. *J Clin Biochem Nutr.* 2008; 43(3):191-8.
120. Sebastian RS, Cleveland LE, Goldman JD, Moshfegh AJ. Older adults who use vitamin/mineral supplements differ from nonusers in nutrient intake adequacy and dietary attitudes. *J Am Diet Assoc.* 2007; 107(8):1322-32.
121. Offenbacher EG, Pi-Sunyer FX. Beneficial effect of chromium-rich yeast on glucose tolerance and blood lipids in elderly subjects. *Diabetes.* 1980; 29(11):919-25.
122. Food and agriculture organization of the united nations [homepage]. Global information and early warning system on food and agriculture: Food outlook nº4. 2004 [citado em 2008 Out]. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/007/i3877e/i3877e12.htm>.
123. Aguilar MV, Saavedra P, Arrieta FJ, Mateos CJ, González MJ, Meseguer I, et al. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2007; 51(5):402-6.
124. Hummel M, Standl E, Schnell O. Chromium in metabolic and cardiovascular disease. *Horm Metab Res.* 2007; 39(10):743-51.
125. Vladeva SV, Terzieva DD, Arabadjiiska DT. Effect of chromium on the insulin resistance in patients with type II diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv).* 2005; 47(3-4):59-62.
126. Zhao C, Wang H, Zhang J, Feng L. [Correlations of trace elements, glucose and body compositions in type 2 diabetics]. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2008; 37(5):600-1, 05.
127. Kazi TG, Afridi HI, Kazi N, Jamali MK, Arain MB, Jalbani N, et al. Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol Trace Elem Res.* 2008; 122(1):1-18.
128. Pei D, Hsieh CH, Hung YJ, Li JC, Lee CH, Kuo SW. The influence of chromium chloride-containing milk to glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism.* 2006; 55(7):923-7.
129. Kim DS, Kim TW, Kang JS. Chromium picolinate supplementation improves insulin sensitivity in Goto-Kakizaki diabetic rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2004; 17(4):243-7.
130. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Chi J, Feng J. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1997; 46(11):1786-91.
131. Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, Cook CB. Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(6):876-85.
132. Iqbal N, Cardillo S, Volger S, Bloedon LT, Anderson RA, Boston R, et al. Chromium Picolinate Does Not Improve Key Features of Metabolic Syndrome in Obese Nondiabetic Adults. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009.
133. Wilson BE, Gondy A. Effects of chromium supplementation on fasting insulin levels and lipid parameters in healthy, non-obese young subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28(3):179-84.
134. Sreejayan N, Dong F, Kandadi MR, Yang X, Ren J. Chromium alleviates glucose intolerance, insulin resistance, and hepatic ER stress in obese mice. *Obesity (Silver Spring).* 2008; 16(6):1331-7.

135. Wang ZQ, Qin J, Martin J, Zhang XH, Sereda O, Anderson RA, et al. Phenotype of subjects with type 2 diabetes mellitus may determine clinical response to chromium supplementation. *Metabolism*. 2007; 56(12):1652-5.
136. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003; 916:i-viii, 1-149, backcover.
137. Position of the American Dietetic Association: fortification and nutritional supplements. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105(8):1300-11.
138. Preuss HG, Echard B, Perricone NV, Bagchi D, Yasmin T, Stohs SJ. Comparing metabolic effects of six different commercial trivalent chromium compounds. *J Inorg Biochem*. 2008; 102(11):1986-90.
139. Clodfelder BJ, Gullick BM, Lukaski HC, Neggers Y, Vincent JB. Oral administration of the biomimetic  $[\text{Cr3O}(\text{O2CCH2CH3})_6(\text{H2O})_3]^+$  increases insulin sensitivity and improves blood plasma variables in healthy and type 2 diabetic rats. *J Biol Inorg Chem*. 2005; 10(2):119-30.
140. Sun Y, Clodfelder BJ, Shute AA, Irvin T, Vincent JB. The biomimetic  $[\text{Cr3O}(\text{O2CCH2 CH3})_6(\text{H2O})_3]^+$  decreases plasma insulin, cholesterol, and triglycerides in healthy and type II diabetic rats but not type I diabetic rats. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 2002; 7(7-8):852-62.
141. McCarty MF. Nutraceutical resources for diabetes prevention--an update. *Med Hypotheses*. 2005; 64(1):151-8.
142. McCarty MF. High-dose biotin, an inducer of glucokinase expression, may synergize with chromium picolinate to enable a definitive nutritional therapy for type II diabetes. *Med Hypotheses*. 1999; 52(5):401-6.
143. Whittaker P, San RH, Clarke JJ, Seifried HE, Dunkel VC. Mutagenicity of chromium picolinate and its components in *Salmonella typhimurium* and L5178Y mouse lymphoma cells. *Food Chem Toxicol*. 2005; 43(11):1619-25.
144. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA. Stability and absorption of chromium and absorption of chromium histidinate complexes by humans. *Biol Trace Elem Res*. 2004; 101(3):211-8.
145. Clodfelder BJ, Chang C, Vincent JB. Absorption of the biomimetic chromium cation triaqua- $\mu_3$ -oxo- $\mu_6$ -hexapropionatotrichromium(III) in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2004; 98(2):159-69.
146. Solgar vitamin and herbs [homepage]. Fichas técnicas Solgar – desenvolvidas pelo departamento técnico dietimport. copyright 2007-2008 [citado em 2009 Jan]. Disponível em: <http://www.solgar.com>.
147. Prisfar [homepage]. copyright 2008 [citado em 2009 Jan]. Disponível em: <http://www.prisfar.pt>.
148. Farmais [homepage]. copyright 2008 [citado em 2009 Jan]. Disponível em: <http://farmais.net>.
149. Celeiro dieta, produtos naturais [homepage]. copyright 2007 [citado em 2009 Jan] Disponível em: <http://www.celeiro-dieta.pt/>.
150. Pharma Nord [homepage]. copyright 2008. [citado em 2009 Jan]. Disponível em: <http://www.pharmanord.pt>.
151. Mozaffari MS, Patel C, Ballas C, Schaffer SW. Effects of chronic chromium picolinate treatment in uninephrectomized rat. *Metabolism*. 2005; 54(9):1243-9.
152. Kirpnick-Sobol Z, Reliene R, Schiestl RH. Carcinogenic Cr(VI) and the nutritional supplement Cr(III) induce DNA deletions in yeast and mice. *Cancer Res*. 2006; 66(7):3480-4.

153. Stout MD, Nyska A, Collins BJ, Witt KL, Kissling GE, Malarkey DE, et al. Chronic toxicity and carcinogenicity studies of chromium picolinate monohydrate administered in feed to F344/N rats and B6C3F1 mice for 2 years. *Food Chem Toxicol.* 2009.
154. Anton SD, Morrison CD, Cefalu WT, Martin CK, Coulon S, Geiselman P, et al. Effects of chromium picolinate on food intake and satiety. *Diabetes Technol Ther.* 2008; 10(5):405-12.
155. Docherty JP, Sack DA, Roffman M, Finch M, Komorowski JR. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving. *J Psychiatr Pract.* 2005; 11(5):302-14.
156. Stearns DM, Silveira SM, Wolf KK, Luke AM. Chromium(III) tris(picolinate) is mutagenic at the hypoxanthine (guanine) phosphoribosyltransferase locus in Chinese hamster ovary cells. *Mutat Res.* 2002; 15;513(1-2):135-42.
157. Racek J, Trefil L, Rajdl D, Mudrova V, Hunter D, Senft V. Influence of chromium-enriched yeast on blood glucose and insulin variables, blood lipids, and markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Biol Trace Elem Res.* 2006; 109(3):215-30.
158. Shara M, Kincaid AE, Limpach AL, Sandstrom R, Barrett L, Norton N, et al. Long-term safety evaluation of a novel oxygen-coordinated niacin-bound chromium (III) complex. *J Inorg Biochem.* 2007; 101(7):1059-69.
159. Stearns DM, Wise JP, Sr., Patierno SR, Wetterhahn KE. Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *FASEB J.* 1995; 9(15):1643-8.
160. Mulyani I, Levina A, Lay PA. Biomimetic oxidation of chromium(III): does the antidiabetic activity of chromium(III) involve carcinogenic chromium(VI)? *Angew Chem Int Ed Engl.* 2004; 27;43(34):4504-7.
161. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(4):1277-94.
162. Feiner JJ, McNurlan MA, Ferris RE, Mynarcik DC, Gelato MC. Chromium picolinate for insulin resistance in subjects with HIV disease: a pilot study. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(2):151-8.
163. American Diabetes Association. Unproven therapies. *Diabetes Care.* 2004; 27 Suppl 1:S135.
164. Trumbo PR, Ellwood KC. Chromium picolinate intake and risk of type 2 diabetes: an evidence-based review by the United States Food and Drug Administration. *Nutr Rev.* 2006; 64(8):357-63.
165. US Food and Drug Administration [homepage]. Qualified Health Claims: Letter of Enforcement Discretion - Chromium Picolinate and Insulin Resistance. 2005. [citado em 2008 Dez]. Disponível em: <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ghccr.html>.
166. Martin J, Wang ZQ, Zhang XH, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, et al. Chromium picolinate supplementation attenuates body weight gain and increases insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006; 29(8):1826-32.
167. Taylor GJ, Wainwright P. Open label extension studies: research or marketing? *BMJ.* 2005; 331(7516):572-4.
168. Day RO, Williams KM. Open-label extension studies: do they provide meaningful information on the safety of new drugs? *Drug Saf.* 2007; 30(2):93-105.

169. Uusitupa MI, Kumpulainen JT, Voutilainen E, Hersio K, Sarlund H, Pyörälä KP, et al. Effect of inorganic chromium supplementation on glucose tolerance, insulin response, and serum lipids in noninsulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 1983; 38(3):404-10.
170. Morris BW, Kouta S, Robinson R, MacNeil S, Heller S. Chromium supplementation improves insulin resistance in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2000; 17(9):684-5.
171. Rucker R, Storms D. Interspecies comparisons of micronutrient requirements: metabolic vs. absolute body size. *J Nutr*. 2002; 132(10):2999-3000.
172. Mita Y, Ishihara K, Fukuchi Y, Fukuya Y, Yasumoto K. Supplementation with chromium picolinate recovers renal Cr concentration and improves carbohydrate metabolism and renal function in type 2 diabetic mice. *Biol Trace Elem Res*. 2005; 105(1-3):229-48.
173. Kleefstra N, Houweling ST, Bakker SJ, Verhoeven S, Gans RO, Meyboom-de Jong B, et al. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 diabetes in a Western population: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2007; 30(5):1092-6.
174. Gunton JE, Cheung NW, Hitchman R, Hams G, O'Sullivan C, Foster-Powell K, et al. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2005; 28(3):712-3.
175. Pattar GR, Tackett L, Liu P, Elmendorf JS. Chromium picolinate positively influences the glucose transporter system via affecting cholesterol homeostasis in adipocytes cultured under hyperglycemic diabetic conditions. *Mutat Res*. 2006; 610(1-2):93-100.
176. Rabinovitz H, Friedensohn A, Leibovitz A, Gabay G, Rocas C, Habet B. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004; 74(3):178-82.
177. Lucidi RS, Thyer AC, Easton CA, Holden AE, Schenken RS, Brzyski RG. Effect of chromium supplementation on insulin resistance and ovarian and menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005; 84(6):1755-7.
178. Geohas J, Daly A, Juturu V, Finch M, Komorowski JR. Chromium picolinate and biotin combination reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Am J Med Sci*. 2007; 333(3):145-53.
179. Komorowski J, Juturu V. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial of supplementation in subjects with impaired glucose tolerance: response to Gunton et al. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1841-2; author reply 42-3.
180. American Diabetes Association position statement: evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *J Am Diet Assoc*. 2002; 102(1):109-18.



---

# **ANEXOS**



# Anexo 1

---

Tabela 1: Ensaio clínicos em que o papel da suplementação de crómio foi testada na diabetes mellitus tipo 2 ou resistência à insulina (trabalhos posteriores a 2004, inclusive)



Referência	Parâmetros de interesse avaliados	Formulação e dosagem	Seleção dos indivíduos	Amostra (n)	Duração suplementação	Contabilizaram alimentação?	Mediram o crômio?	Efeitos significativos encontrados (crômio vs placebo)
Kleefstra, N. et al <sup>(115)</sup>	Hb A1C; Perfil lipídico; Necessidades de insulina.	Picolinato de crômio: 500 µg (2x 250 µg) ou 1000 µg (2x500µg) [equivale a ~62µg e ~124 µg de Cr(III)]	Com DM2; HbA1C>8%; Insulina>50U; IMC>25 kg/m <sup>2</sup> ; Idade média:60 anos.	46	6 meses	Não	Sim. Plasmático: aumentou no grupo suplementado	Não foram encontradas diferenças.
Kleefstra, N. et al <sup>(173)</sup>	HbA1C; RI: medida pelo índice HOMA; Perfil lipídico.	400 µg de Cr(III) na forma de levedura de cerveja	HbA1C: 7-8,5%; Idade média: 67 anos; a tomar ADO.	56	6 meses	Não	Não	Não foram encontradas diferenças.
Gunton, J.E. et al <sup>(174)</sup>	RI: medida pelo índice HOMA; Glicose em jejum; Insulina em jejum; PTGO; Perfil lipídico.	Picolinato de crômio: 800 µg [equivale a ~100µg de Cr(III)]	Com história de tolerância à glicose anormal, incluindo passado com diabetes gestacional; PTGO confirmou valores anormais.	40	3 meses	Não	Sim. Níveis iniciais de crômio sérico eram baixos. Aumentou no grupo suplementado	Não foram encontradas diferenças.
Wang, Z.Q. et al <sup>(135)</sup>	RI: medida pelo "clamp" hiperinsulinémico euglicémico; HbA1C; PTGO.	1000 µg de Cr(III) (2 x 500 µg) na forma de picolinato de crômio	DM2 com pelo menos 6 meses; Alguns sem medicação outros com ADO; Idade: 25-70 anos; Glicose em jejum≥125	73	6 meses	Não	Não	Aumento da sensibilidade à insulina em 63% dos suplementados.

Referência	Parâmetros de interesse avaliados	Formulação e dosagem	Seleção dos indivíduos	Amostra (n)	Duração suplementação	Contabilizaram alimentação?	Mediram o crómio?	Efeitos significativos encontrados (crómio vs placebo)
Geohas, J. et al <sup>(178)</sup>	PTGO; RI: medida pelo índice HOMA; Glicose e insulina em jejum; Fructosamina; Perfil lipídico.	600 µg de Cr(III) na forma de picolinato de crómio + 2 mg de biotina	Excesso de peso ou obesos; 18-65 anos; PTGO>200mg/dl; HbA1C≥7%; DM2 com pelo menos 1 ano; com doses estáveis de ADO.	36	1 mês	Sim. Diário alimentar – maioria com ingestão inferior às recomendações de várias vitaminas e minerais (incluindo o crómio)	Sim, urinário no início e fim da suplementação. Aumentou no grupo suplementado	Diminuição da glicose em jejum (não significativa). Alteração da fructosamina e perfil lipídico (ambos com significado estatístico).
Singer, G.M. et al <sup>(79)</sup>	PTGO; Fructosamina; Insulina; Perfil lipídico.	600 µg de Cr(III) na forma de picolinato de crómio + 2 mg de biotina	Excesso de peso ou obesos; 18-65 anos; PTGO>200mg/dl; HbA1C≥7%; DM2 com pelo menos 1 ano; a tomar ADO.	36	1 mês	Não	Sim, urinário no início e fim da suplementação. Aumentou no grupo suplementado	Melhoria na PTGO; Diminuição da fructosamina; Melhoria no perfil lipídico.
Martin, J. et al <sup>(166)</sup>	Resistência à insulina medida pelo “Clamp” hiperinsulinémico euglicémico; PTGO.	1000 µg de Cr(III) na forma de picolinato de crómio	25-75 anos; DM2 com pelo menos 6 meses; PTGO>200mg/dl; Só com cuidados alimentares ou a tomar ADO; Glicose em jejum≥125 mas <170mg/dl.	25	3 meses a tomar a mesma quantidade de uma sulfonilureia e só depois se iniciou a suplementação que durou 6 meses.	Não	Sim, urinário no início e fim da suplementação. Aumentou no grupo suplementado	Melhoria na sensibilidade à insulina e no controlo glicémico.

Referência	Parâmetros de interesse avaliados	Formulação e dosagem	Seleção dos indivíduos	Amostra (n)	Duração suplementação	Contabilizaram alimentação?	Mediram o crómio?	Efeitos significativos encontrados (crómio vs placebo)
Cheng, H.H. et al <sup>(117)</sup>	Glicose em jejum; Insulina; HbA1C.	1000 µg de Cr(III) na forma de levedura de cerveja	< 56 anos; DM2 com pelo menos 5 anos; HbA1C ≥ 6,8%.	68 Divididos em: Normo, médio e hiperglicémicos	6 meses	Não	Níveis urinários e séricos. No início menores nos médio e hiperglicémicos (no plasma). Aumentou com a suplementação.	Diminuição da glicose em jejum e HbA1C nos hiperglicémicos.
Pei, D. et al <sup>(128)</sup>	Glicose em jejum; Insulina basal; HbA1C; RI: medida pelo índice HOMA; Perfil lipídico.	400 µg Cr(III) na forma de cloreto de crómio em leite em pó para diluir em água (2 x 200 µg)	30-75 anos; DM2 com pelos menos 4 meses; a tomar ADO; HbA1C 7,5-12%; IMC 20-35kg/m <sup>2</sup> .	60	4 meses	Não	Não	Diminuição da glicose e insulina em jejum, principalmente nos homens; Diminuição da HbA1C; Melhoria na RI.
Lucidi, R.S. et al <sup>(177)</sup>	Sensibilidade à insulina ( <i>minimal model approach</i> ); Glicose e insulina em jejum; PTGO; Perfil lipídico.	Picolinato de crómio: 200 µg [equivale a ~25µg de Cr(III)]	Mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico; 18-39 anos.	10	4 meses	Não. Foi pedido que não alterassem nada	Não	Melhorias na PTGO.

Nota: A legenda da tabela encontra-se na página a9

Referência	Parâmetros de interesse avaliados	Formulação e dosagem	Seleção dos indivíduos	Amostra (n)	Duração suplementação	Contabilizaram alimentação?	Mediram o crômio?	Efeitos significativos encontrados (crômio vs placebo)
Racek, J. e tal <sup>(157)</sup>	Glicose e insulina em jejum; HbA1C; Fructosamina.	400µg de Cr(III) na forma de levedura de cerveja	DM2 com pelos 3 anos (bem controlados); Obesos; Idade média: 61 anos.	36	3 meses	Não	Sim, grupo suplementa do ficou com níveis plasmáticos maiores	Diminuição na glicose em jejum; HbA1C e fructosamina sem alteração no grupo suplementado mas com aumento no placebo; Diminuição da insulina nos 2 grupos.
Pattar, G.R. e tal <sup>(175)</sup>	Glicose e insulina em jejum; Perfil lipídico.	Nicotinato de crômio: 400 µg [equivalente a 40 µg de Cr(III)]	VIH-positivos; com RI determinada pelo HOMA (>2,5); com obesidade abdominal.	50	4 meses	Não	Não	Diminuição da insulina; Diminuição da RI; Diminuição dos triglicérides.
Rabinovitz H. e tal <sup>(176)</sup>	Glicose em jejum; HbA1C; Perfil lipídico.	400 µg de Cr(III) na forma de picolinato de crômio (2 x 200 µg)	Com DM2; Idade média: 73 anos.	78	3 semanas	Sim, mas não o crômio, só viram que ingestão alimentar rondava 1500kcal	Não	Diminuição da glicose em jejum; Diminuição da HbA1C; Diminuição do colesterol.
Vladeva, S.V. e tal <sup>(125)</sup>	RI; Insulina imuno-reactiva.	30 µg de Cr(III) na forma de picolinato de crômio	Excesso de peso e DM2.	34 (controles sem diabetes)	2 meses	Não	Sim, plasmático. era menor nos diabéticos	Diminuição na insulina imuno-reactiva; Melhoria na RI.



Referência	Parâmetros de interesse avaliados	Formulação e dosagem	Seleção dos indivíduos	Amostra (n)	Duração suplementação	Contabilizaram alimentação?	Mediram o crômio?	Efeitos significativos encontrados (crômio vs placebo)
Albarracin, C. et al <sup>(33)</sup>	HbA1C; Glicose em jejum; Insulina em jejum; Perfil lipídico.	600 µg de Cr(III) na forma de picolinato de crômio + 2 mg de biotina	DM2 com mais de 1 ano; HbA1C≥7%; 18-70 anos; IMC 25-35kg/m <sup>2</sup> . dose estável de ADO.	348 Grupo suplementa do dividido em 2 (com ou sem hipercoleste rolemia)	3 meses	Não	Não	Diminuição na HbA1C e glicose em jejum; Melhoria do perfil lipídico nos pacientes com DM2 e hipercolesterolemia
Albarracin, C.A. et al <sup>(104)</sup>	HbA1C; Glicose em jejum; Perfil lipídico.	600 µg de Cr(III) na forma de picolinato de crômio + 2 mg de biotina	DM2 com mais de 1 ano; HbA1C≥7%; 18-70 anos; IMC 25-35kg/m <sup>2</sup> . a tomar ADO.	348	3 meses	Não	Não	Diminuição na HbA1C; Diminuição na glicose em jejum; Efeitos mais marcados nos indivíduos com HbA1C inicial>10%
Lai, M.H. et al <sup>(119)</sup>	HbA1C; Glicose em jejum; Ri: medida pelo índice HOMA.	1000 µg de Cr(III) na forma de levedura de cerveja Ou 1000 µg de Cr(III) na forma de levedura de cerveja + 800 UI de vitamina E + 1000 mg de vitamina C	HbA1C>8,5%; < 56 anos; DM2 com pelo menos 5 anos; IMC~25kg/ m <sup>2</sup> . a tomar ADO.	30	6 meses	Fizeram 24 horas anteriores mas não analisaram conteúdo de crômio	Sanguíneo e urinário – aumentaram após suplementa ção	Diminuição da HbA1C, glicose em jejum e RI nos 2 grupos suplementados.

**Tabela1:** Ensaios clínicos em que o papel da suplementação de crômio foi testada na diabetes mellitus tipo 2 ou resistência à insulina (trabalhos posteriores a 2004 – inclusive)

**Legenda:** ADO: Antidiabéticos orais; Cr(III): crômio trivalente; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; dl: decilitro; HbA1C: Hemoglobina glicosilada; IMC: Índice de massa corporal; Índice HOMA: Índice de resistência à insulina HOMA - homeostasis model assessment; kcal: quilocalorias; PTGO: Prova de tolerância oral à glicose; Ri: resistência à insulina; U: unidades internacionais; U: unidades; VIH: Virus da imunodeficiência humana; µg: Microgramas; mg: Miligramas.