

JOÃO ANTÓNIO DA COSTA PINTO

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado
português - análise comparativa e riscos para a saúde.

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade Ciências da Saúde
Porto, 2017

JOÃO ANTÓNIO DA COSTA PINTO

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado
português - análise comparativa e riscos para a saúde.

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2017

João António da Costa Pinto

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado português - análise comparativa e riscos para a saúde.

_____ (João
António da Costa Pinto)

Trabalho Complementar apresentado à
Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de licenciado em Ciências da Nutrição

Orientador: (*Professor João
Paulo Capela*)

Agradecimentos

Quero agradecer aos meus pais, irmão e avó por todo o amor, apoio e espírito sacrifício durante esta fase da minha vida.

À minha namorada por toda a força, incentivo e apoio pois foi muito importante.

A todos os meus familiares e amigos que estiveram sempre presentes e dispostos a ajudar em tudo.

Aos professores que me ajudaram a crescer como pessoa e nutricionista.

Ao meu orientador o Professor João Paulo Capela por todo o acompanhamento e disponibilidade que ofereceu para me ajudar durante a realização deste trabalho.

Um sincero agradecimento para todos estes.

Lista de abreviaturas:

DDR – Dose Diária Recomendada

OMS – Organização Mundial da Saúde

Cr (III) – Crómio Trivalente

Cr (VI) – Crómio Hexavalente

NPT – Nutrição Parentérica Total

EFSA – Agência Europeia para a Segurança Alimentar do inglês “European and Food Safety Authority”

FDA – Agência do Medicamento e Alimento dos Estados Unidos da América do inglês “Food and Drug Administration”

USEPA - Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América do inglês “United States Environmental Protection Agency”

IARC - Agência Internacional de Pesquisa para o Cancro do inglês “International Agency for Research on Cancer”

ANS – Painel dos Aditivos Alimentares e Fontes de Nutrientes adicionados a Géneros Alimentares do inglês “Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food”

FEEDAP - Painel dos Aditivos, Produtos ou Substâncias usados na Alimentação Animal do inglês “Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed”

DM – Diabetes Mellitus

LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade

HDL – Lipoproteína de Elevada Densidade

Resumo

Ao longo do tempo, tem existido uma maior procura de produtos que estimulem a perda de peso, de uma forma rápida e simples. Os suplementos alimentares de crómio alegam eficácia na redução do peso, baseando-se na capacidade do metal intervir na regulação da homeostasia da glicose, aumentando a sensibilidade à insulina.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma análise comparativa dos suplementos alimentares que contêm crómio como principal constituinte no mercado português, comparando a quantidade de crómio nessas formulações e avaliando os seus potenciais riscos para a saúde.

Foram realizadas várias visitas a locais físicos de venda ao público, bem como a sítios da internet. As bases de dados utilizadas para a revisão de literatura foram *PubMed*, *Science direct* e *b-on*.

Foram analisados 26 suplementos contendo crómio como principal constituinte. A dose mediana diária recomendada pelos fabricantes de suplementos corresponde a 141,5% da DDR (Dose Diária Recomendada), o limite inferior do intervalo de confiança a 95% da mediana, correspondeu a 131,4% da DDR e o limite superior a 286,7% da DDR. O valor mínimo de dose diária recomendada foi encontrado para o “Picolinato de Crómio 100 cápsulas (*Universal*)” correspondendo a 6,2 µg de crómio (18% da DDR). O suplemento que recomendava o valor mais elevado de toma diária era o “Biolimão Glucomanano + Crómio (*Fharmonat*)” correspondendo a 240 µg de crómio (686% da DDR). Dos suplementos analisados, 14 ultrapassam os 100% da DDR sendo que 9 desses ultrapassam a margem dos 200% da DDR.

A ingestão ou suplementação de crómio parece ter um papel importante em casos de défice, de desregulação do metabolismo da glicose, na ação da insulina e até mesmo na perda ponderal. No entanto, o crómio afeta a ligação do ferro à transferrina e doses elevadas podem levar a quadros de anemia. Tal como, doses elevadas podem levar a danos do DNA.

Concluindo, os benefícios da suplementação alimentar com crómio devem ser ponderadas, daí existir a necessidade de avaliar, cuidadosamente, os níveis de ingestão adequada para potenciar os benefícios, em detrimento dos prejuízos para a saúde.

Palavras-chave: “Crómio”, “Suplementação Crómio”, “Toxicidade Crómio”, “Crómio Saúde” e “Crómio Metabolismo Glicose”

Abstract

Over time, there has been a greater demand for products that stimulate weight loss, in a quick and simple way. Chromium dietary supplements claim efficacy in weight reduction, relying on the metal's ability to intervene in the regulation of glucose homeostasis, increasing insulin sensitivity.

The objective of this work was to perform a comparative analysis of food supplements containing chromium as the main constituent in the Portuguese market, comparing the amount of chromium in these formulations and evaluating their potential health risks. Several visits to physical places of sale to the public were made, as well as to websites. The databases used for the literature review were PubMed, Science direct and b-on.

We analyzed 26 supplements containing chromium as the main constituent. The median daily dose recommended by supplement manufacturers is 141.5% of DDR (Recommended Daily Allowance), the lower limit of the 95% confidence interval of the median was 131.4% of the DDR and the upper limit was 286 , 7% of the DDR. The minimum recommended daily dose was found for "Chromium Picolinate 100 capsules (Universal)" corresponding to 6.2 µg of chromium (18% of DDR). The supplement that recommended the highest daily intake was "Biolimon Glucomannan + Chromium (Fharmonat)" corresponding to 240 µg of chromium (686% of DDR). Of the supplements analyzed, 14 exceed 100% of DDR and 9 of them exceed 200% of DDR.

Ingestion or supplementation of chromium seems to play an important role in cases of glucose deficiency, glucose metabolism dysregulation, insulin action and even weight loss. However, chromium affects iron binding to transferrin and high doses can lead to anemia. As high doses can lead to DNA damage.

In conclusion, the benefits of dietary supplementation of chromium should be weighed, hence there is a need to carefully evaluate levels of adequate intake to maximize benefits, to the detriment of health losses.

Keywords: “Chromium”, “Chromium supplementation”, “Chromium toxicity”, “Chromium health” and “Chromium glucose metabolism”.

Índice

1. Introdução.....	1
2. Objetivo	3
3. Metodologia	3
4. Resultados	4
5. Discussão de Resultados	10
6. Conclusão	19
Bibliografia.....	20

1. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define obesidade como a acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal que apresenta um risco para a saúde (1), associada a um risco elevado de desenvolvimento de consequências médicas, psicológicas, sociais, económicas e a um maior risco de morte prematura (2). Atualmente é considerada a epidemia do século XXI (1). São vários os fatores de risco já descritos que contribuem para esta acumulação excessiva, como características hereditárias e estilos de vida, particularmente a alimentação (3).

Com o agravar da incidência do excesso de peso e obesidade, há uma maior procura de produtos, que estimulem a perda de peso, de uma forma rápida e simples.

O consumo de suplementos para perda de peso estão associados a variados fatores, como: o estigma social provocado pela obesidade, os benefícios para a saúde, o acesso mais facilitado do que consultar um profissional de saúde especialista, e a menor exigência na mudança de estilo de vida que incluem a alimentação e atividade física (4).

Em Portugal os suplementos alimentares são definidos de acordo com o decreto-lei nº136/2003, de 28 de junho (5), como: *Géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinados, comercializados em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida.* E, por isso, é obrigatório o rótulo do suplemento alimentar conter as seguintes informações: denominação de venda (suplemento alimentar), designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza, toma diária recomendada do produto, advertência de que não deve ser excedida a toma diária indicada, indicação de que não são substitutos de um regime alimentar variado, advertência de que os produtos devem ser guardados fora do alcance das crianças.

Muitos dos suplementos alimentares comercializados alegam promover a baixa de peso, argumentando estimular o metabolismo e provocar perda de peso e/ou gordura rápida, apesar de poucos estudos o comprovarem (6).

O crómio encontra-se amplamente distribuído no ambiente, estando presente no solo, nos alimentos, no ar e na água, apresentando-se, maioritariamente, em baixas concentrações (7,8). O crómio trivalente [Cr (III)] é aceite na generalidade como elemento essencial (7). Porém o crómio hexavalente [Cr (VI)] tem efeitos carcinogénicos em seres humanos por inalação, e é alvo de preocupação devido ao seu uso no fabrico de vários produtos industriais (8,9).

Testes de curto prazo sobre mutagenicidade e genotoxicidade do crómio trivalente e hexavalente, mostraram que a forma hexavalente apresenta efeitos mutagénicos e genotóxicos na maioria dos bioensaios, ao contrário da forma trivalente que tem sido considerada inativa ou menos ativa, quando comparada com o Cr (VI) (8,10).

A essencialidade do Cr (III) foi baseada, quase inteiramente, em relatos de casos de pacientes com nutrição parentérica total (NPT) a longo prazo que desenvolveram défices metabólicos e neurológicos, que responderam positivamente à suplementação de Cr (III) (11–13). Sendo que, não existem estudos em indivíduos aparentemente saudáveis relacionados com a baixa ingestão de crómio (14). A essencialidade do Cr (III), também, tem sido colocada em causa com base nos critérios exigidos para elementos inorgânicos essenciais (15). Os critérios utilizados para a avaliação da essencialidade destes elementos são: a) a ausência na alimentação provoca anomalias funcionais e estruturais; b) reintrodução ou adição na alimentação inverte ou evita as anomalias; c) as anomalias associadas a deficiências são acompanhadas por alterações bioquímicas e fisiológicas específicas; d) estas alterações bioquímicas e fisiológicas são estagnadas ou revertidas prevenindo ou tratando a deficiência (16,17).

A hipótese mais, amplamente, aceite é que o Cr (III) está associado à regulação da homeostasia da glicose (18), pois influencia a conformação da insulina e a sua interação com os seus recetores periféricos, sendo essa mediação feita por um complexo circulante de Cr (III) e um oligopéptido de aspartato, glicina, cisteína e glutamato denominado de substância de ligação a Cr de baixo peso molecular ou cromodulina (19), aumentando a sensibilidade à insulina (18).

A dose diária ideal de crómio ainda não está totalmente estabelecida e as entidades internacionais não concordam quanto à dose diária adequada. A Academia Nacional de Ciências dos EUA (33) estabeleceu uma ingestão diária segura e adequada para o Cr (III) de 50 a 200 µg/ dia em adultos. A OMS não tem DDR estabelecida, considerando que a

suplementação com crómio não deve exceder os 250µg/dia (16). A EFSA (Agência Europeia para a Segurança Alimentar) conclui não existirem dados suficientes para a definição correta de uma DDR (20). A Agência do Medicamento e Alimento dos Estados Unidos da América (FDA) estimou que a ingestão de crómio diária para adulto ronda os 35 µg/dia (21).

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é realizar uma análise comparativa dos suplementos alimentares que contêm crómio como principal constituinte, disponíveis no mercado português, comparando a quantidade de crómio nessas formulações e avaliando os seus potenciais riscos para a saúde.

3. Metodologia

No âmbito da procura de suplementos de crómio à venda em Portugal, foram feitas várias visitas a locais com venda ao público, assim como em sítios da internet. A pesquisa foi feita entre os dias 10/03/2017 e 15/08/2017. Através do estudo das informações nutricionais contidas nos rótulos foi possível compilar e analisar os constituintes e quantidades dos ingredientes presentes nos suplementos. Sítios da internet que foram consultados para a pesquisa foram os sites nutribody (www.nutribody.pt), prozis (www.prozis.com), enetural (www.enetural.com), Iherb (www.iherb.com), Haya Labs (www.hayalabs.com) e zumub (www.zumub.com), assim como pontos de venda físicos como Wells, farmácias e ervanárias. Foi utilizado o Excel para informatizar os dados, onde foi criada uma base de dados. Com base na ingestão recomendada de 35µg/dia para um adulto, considerado como 100%, definido recentemente pela FDA (21) foi calculado o valor de DDR, incluído na tabela 1

Para a pesquisa científica, foram utilizadas as bases de dados da *PubMed*, da *Science direct* e da *b-on*, sendo que a pesquisa foi feita entre os dias 22/02/2017 e 20/08/2017. As palavras-chave utilizadas foram “Chromium”, “Chromium supplementation”, “Chromium toxicity”, “Chromium health” e “Chromium glucose metabolism”. Os artigos relacionados com a temática em estudo foram incluídos, não havendo restrição temporal.

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado português - análise comparativa e riscos para a saúde.

Foram excluídos os artigos que não estivessem escritos nas línguas portuguesa ou inglesa. No geral, foram incluídos 104 artigos, livros ou monografias nesta revisão.

4. Resultados

Ao analisar o mercado português ao nível dos suplementos de crómio, foi elaborada uma compilação da informação quantitativa e qualitativa de 26 suplementos, com base na informação fornecida pelas empresas e recolhida, encontrando-se detalhada na tabela 1.

De forma a simplificar a interpretação, os dados foram divididos em grupos, obtendo-se assim os grupos de proveniência do “crómio” onde se incluem as leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*), e apresentações de crómio tais como, o picolinato de crómio, o cloreto de crómio e o quelato de crómio, e um outro grupo que abrange os “Outros ingredientes” como: minerais, aminoácidos e derivados, vitaminas, complexo vegetal que contém os ingredientes à base de plantas, etc.

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado português - análise comparativa e riscos para a saúde.

Suplemento (produtor/responsável pela comercialização)	Dose (total diário recomendado)	Crómio (percentagem da dose diária recomendada de crómio)				Outros ingredientes
		Leveduras	Picolinato de Crómio	Cloreto de Crómio	Quelato de Crómio	
1. Chromium GTF 200 mcg 100 caps (<i>Jarrow Formulas</i>)	1 Cápsula (200µg)	Quantidade não especificada. 200 µg de crómio (571%)	-	-	-	Celulose, Estearato de magnésio (origem vegetal) e Gelatina (cápsulas)
2. Chromium Picolinate 200 mcg 100 caps (<i>Haya Labs</i>)	2 Cápsulas (400 µg)	-	400 µg fornecendo 49,7 µg de crómio (142%)	-	-	Farinha de Arroz, Gelatina, Estearato de magnésio e Dióxido de Silício
3. Lipo-6 Chromium 100 caps (<i>Nutrex</i>)	1 Cápsula (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	Celulose Vegetal, Glicerina e Água
4. True Food GTF Chromium 90 tabs (<i>Higher Nature</i>)	1 Comprimido (200 µg)	-	-	200 µg fornecendo 65,7 µg de crómio (187%)	-	Zinco(5mg), Vitamina B3 – Niacina (10 mg), Vitamina B6 – Piridoxina (2 mg), Inulina (10 mg), Niacinamida, Piridoxina HCL, Celulose, Estearato de magnésio, Ácido Esteárico, Glicerina, Xarope de Agave, Extrato de baunilha e Corante caramelo
5. Picolinato de Crómio 100 cápsulas (<i>Bodyraise</i>)	1 Cápsula (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	Celulose microcristalina, Gelatina, Maltodextrina, Dióxido de Silício e Estearato de magnésio
6. Picolinato de Crómio 600 mcg 120 cápsulas (<i>Prozis foods</i>)	3 Cápsulas (600 µg)	-	600 µg fornecendo 74,6 µg de crómio (213%)	-	-	Celulose microcristalina, Gelatina, Maltodextrina, Dióxido de Silício e Estearato de magnésio
7. Chrom Activ (<i>Olimp Labs</i>)	1 Comprimido (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	Celulose microcristalina, Fosfato de Cálcio, fécula de batata, Estearato de Magnésio
8. Picolinato de Crómio 100 cápsulas (<i>Universal</i>)	1 Cápsula (50 µg)	-	50 µg fornecendo 6,2 µg de crómio (18%)	-	-	Gelatina, Maltodextrina, Fosfato bicálcico e estearato de magnésio.

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado português - análise comparativa e riscos para a saúde.

Suplemento (produtor/responsável pela comercialização)	Dose (total diário recomendado)	Crómio (percentagem da dose diária recomendada de crómio)				Outros ingredientes
		Leveduras	Picolinato de Crómio	Cloreto de Crómio	Quelato de Crómio	
9. Liquid L- (Chrome 500ml + Carnitine 70.000mg) (<i>Biotech USA</i>)	1 Dose (100 µg)	-	-	100 µg fornecendo 32,8 µg de crómio (94%)	-	L-Carnitina (1.40 g), Vitamina B1 – Tiamina (1.40 mg), Vitamina B3 – Niacina (18 mg), Vitamina B5 - Ácido pantoténico (6.50 mg), Água, Sucralose, Acessulfame K, Sorbato de potássio, Benzoato de Sódio, Nicotinamida, Pantotenato de cálcio, Piridoxina HCL e Tiamina HCL), Inulina (100 mg), Extrato Chá Verde (10mg)
10. Liquid L Carnitine + Chrome 500ml (<i>Biotech USA</i>)	1 Dose (150 µg)	-	-	150 µg fornecendo 49,2 µg de crómio (141%)	-	L-Carnitina (1.05 g), Vitamina B5 – Ácido pantoténico (7.50 mg), Proteínas (1.05 g), Água, Ácido cítrico, Sucralose, Acessulfame K, Sorbato de potássio, Pantotenato de cálcio e Corante (E110, E102)
11. Crómio 120 cápsulas (<i>Okygen</i>)	4 Cápsulas (800 µg)	-	800 µg fornecendo 99 µg de crómio (284%)	-	-	Celulose microcristalina, Gelatina, Maltodextrina, Fumarato ferroso, Dióxido de Silício e Estearato de magnésio
12. Chromium picolinate (<i>Scitec Nutrition</i>)	1 Comprimido (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	Fosfato di-cálcico, Ácido esteárico vegetal, Croscarmelose de Sódio, Sílica, Estearato de Magnésio Vegetal
13. GTF Chromium (<i>Now</i>)	1 Comprimido (200µg)	-	-	-	Quantidade não especificada. 200 µg de crómio (571%)	Celulose, ácido esteárico (fonte vegetal), Estearato de Magnésio (fonte vegetal) e revestimento vegetal.

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado português - análise comparativa e riscos para a saúde.

Suplemento (produtor/responsável pela comercialização)	Dose (total diário recomendado)	Crómio (percentagem da dose diária recomendada de crómio)				Outros ingredientes
		Leveduras	Picolinato de Crómio	Cloreto de Crómio	Quelato de Crómio	
14. Chromium picolinate 200mcg (<i>Ultimate nutrition</i>)	1 Cápsula (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	Gelatina, farinha de arroz, dióxido de silício e estearato de magnésio.
15. Chromium picolinato 200 mcg (<i>Now</i>)	1 Cápsula (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	Farinha de Arroz e gelatina (cápsula)
16. Cinnamon Biotin Chromium (<i>Natrol</i>)	1 Comprimidos (100 µg)	-	100 µg fornecendo 12,4 µg de crómio (35%)	-	-	Vitamina B7 – Biotina (1500 µg), Extrato de Canela (500 mg), Celulose, fosfato dibásico de cálcio, metilcelulose, goma de celulose, maltodextrina, sílica, ácido esteárico, estearato de magnésio, glicerina, esmalte alimentar natural.
17. Picolinato de Crómio (<i>Nutrytec</i>)	1 Cápsula (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	E504 - antiaglomerante, E470b, gelatina (cápsula), E171
18. Picolinato de Crómio (<i>Fharmonat</i>)	1 Cápsula (500 µg)	-	500 µg fornecendo 62,1 µg de crómio (177%)	-	-	
19. Biolimão Glucomanano + Crómio (<i>Fharmonat</i>)	6 Cápsulas (240µg)	-	Quantidade não especificada. 240 µg de crómio (686%)	-	-	Glucomanano (3000 µg), Gelatina e Celulose microcristalina
20. Crómio Maxiplus (<i>Fharmonat</i>)	1 Comprimido (1005,6 µg)	-	1005,6 µg fornecendo 125 µg de crómio (357%)	-	-	Alcachofra (95 mg), Alcachofra e Estearato de Magnésio.
21. Chromium Picolinate - 100 comprimidos (<i>Scitec Nutrition</i>)	1 Comprimido (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	Hidrogenofosfato de cálcio, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado português - análise comparativa e riscos para a saúde.

Suplemento (produtor/responsável pela comercialização)	Dose (total diário recomendado)	Crómio (percentagem da dose diária recomendada de crómio)				Outros ingredientes
		Leveduras	Picolinato de Crómio	Cloreto de Crómio	Quelato de Crómio	
22. Chromium Picolinate. (Solgar)	1 Cápsula (500 µg)	-	500 µg fornecendo 62,1 µg de crómio (177%)	-	-	Celulose microcristalina, celulose vegetal, estearato de magnésio vegetal.
23. BioActivo Crómio (Pharma Nord)	1 Comprimido (100 µg)	Quantidade não especificada. 100 µg de crómio (286%)				Hidratos de Carbono (445mg) Proteínas (173mg) Gordura (15mg Maltodextrina, celulose microcristalina, talco, hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de silício, sais de magnésio de ácidos gordos,)
24. Chromium Picolinate (Vitalabs)	1 Cápsula (200 µg)	-	200 µg fornecendo 24,8 µg de crómio (71%)	-	-	Gelatina, Estearato de Magnésio, Ácido esteárico, Dióxido de Silício, Celulose
25. Crómio+Forskohlii (Novity)	1 Comprimido (100 µg)	Quantidade não especificada. 100 µg de crómio (286%)				Coleus Forskohlii (125mg), Celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício
26. Cr Chrome (Biocyte longevity)	1 Cápsula (200 µg)	300mg Saccharomyces cerevisiae fornecendo 200 µg de crómio (571%)				Niacina (8 mg), extracto de gengibre (8 mg), extracto de toranja (5 mg)

Tabela 1: Comparação dos diferentes suplementos alimentares com crómio comercializados em Portugal. (A percentagem do valor total diário recomendado foi obtida pelo cálculo da quantidade de crómio puro contido nas apresentações, ou baseado na quantidade de crómio puro em caso de não estar disponível pelo produtos a quantidade do sal utilizado).

	Mediana	Valor Mínimo	Valor Máximo	Limite inferior do intervalo de confiança a 95%	Limite superior do intervalo de confiança a 95%
Por Total diário % da DDR	141,5%	18%	686%	131,4%	286,7%

Tabela 2: Análise estatística do crómio por dose diária recomendada pelos suplementos.

Após análise estatística dos rótulos de 26 suplementos, incluída na tabela 2, conclui-se que a dose mediana diária recomendada pelos fabricantes de suplementos corresponde a 141,5% da DDR. Relativamente ao limite inferior do intervalo de confiança a 95% da mediana, este correspondeu a 131,4 % da DDR e o limite superior a 286,7 % da DDR. De todos os suplementos, aquele que apresentava o valor mínimo diário foi o “Picolinato de Crómio 100 cápsulas (*Universal*)” correspondendo a 6,2 µg de crómio puro, ou seja, 18% da DDR. O suplemento que recomenda o valor máximo de ingestão diária era o “Biolimão Glucomanano + Crómio (*Fharmonat*)” correspondendo a 240 µg de crómio, ou seja, 686% da DDR. Dos suplementos analisados, 14 ultrapassam os 100% da DDR, sendo que 9 desses ultrapassam a margem dos 200% da DDR.

Através da pesquisa efetuada, foi possível observar que muitos destes suplementos continham informações nos seus rótulos que alertavam para o facto da toma dos mesmos ter que ser feita de forma prudente e refletida, exemplos disso são os seguintes avisos: “Aconselhe-se junto do seu médico ou nutricionista antes de tomar o suplemento”, “Não tomar em caso de hipersensibilidade a um dos seus componentes”, “Este produto não deve substituir uma alimentação variada e equilibrada, nem um estilo de vida saudável”, “Não devesa exceder a dose diaria recomendada”, “Não ingerir este suplemento se tiver menos de 18 anos, estiver grávida ou amamentar” entre outros. Os efeitos secundários, mais descritos, são de gravidade ligeira, como por exemplo: contusões inexplicadas, hemorragia nasal, erupção cutânea, diminuição da micção, letargia, perda de apetite, náuseas e vómitos, distúrbios do sono, dores de cabeça e tonturas. Muitos suplementos contêm este género de informações, mas nem todos têm, o que é prejudicial para os consumidores que utilizam esses suplementos, pois podem estar a por em risco a sua saúde ou a da sua descendência no caso de estar grávida ou em período de amamentação. É muito importante as empresas fornecerem este tipo de informação nos produtos especialmente para pessoas com reações alérgicas graves, em estados débeis de saúde ou gravidez/aleitamento.

5. Discussão de Resultados

O crómio possui vários estados de oxidação, variando de -2 a +6, mas os estados mais comuns são o 0, +2, +3 e +6, sendo os mais prevalentes no ambiente a espécie +3 e +6 (22). A maioria do Cr (VI) tem a sua origem na atividade humana, enquanto que o crómio existente, naturalmente, no ambiente é da forma trivalente (23).

Segundo a OMS e a USEPA (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América) o crómio hexavalente é extremamente tóxico e é considerado como um carcinogénico humano (24,25).

O crómio hexavalente pode entrar no corpo humano e animal através da ingestão, inalação e absorção dérmica, por alimentos ou águas contaminadas. A ingestão do Cr (VI) em comparação com Cr (III) é considerada 10 a 100 vezes mais tóxica (26), porque o Cr (VI) é estável, altamente solúvel e rapidamente permeável através do sistema do transporte de sulfato. O Cr (VI) afeta a fisiologia humana, pois ao entrar na cadeia alimentar, pode causar problemas de saúde graves, como irritação nasal, irritação da pele, ulceração, perfuração do tímpano e cancro pulmonar (27,28). Quando atravessa a membrana celular, pode ser reduzido a Cr (III) por agentes redutores celulares, como a glutathione redutase, o citocromo P-450, o ácido ascórbico (29,30). Aquando desta redução, vários intermediários, tais como crómio (V) e crómio (IV), são produzidos com a criação de espécies reativas de oxigénio, que têm capacidade de levar a anomalias devido à sua ligação com complexos de DNA-proteína levando à acumulação de crómio (31,32).

Ao adicionar-se crómio aos alimentos ou aos suplementos deve-se garantir sempre que o crómio utilizado é da forma trivalente, visto que a toxicidade do crómio hexavalente está classificada pela Agência Internacional de Pesquisa para o Cancro (IARC) como sendo carcinogénico para humanos (33). A EFSA também baseada no IARC, considerou que as fontes de Cr (III) a acrescentar aos alimentos, incluindo os suplementos alimentares, devem garantir que os níveis de crómio (VI), sejam tão baixos quanto possível (34).

A espécie de Cr (III) apresenta-se de diversas formas, são elas: o cloreto de crómio encontrada, comumente, em alimentos como: grãos integrais, brócolos, cogumelos e feijão verde. O picolinato de crómio é uma forma de sal sintético do cloreto de crómio. A elevada biodisponibilidade e baixa toxicidade deste composto resulta na comercialização

popular do mesmo, nomeadamente para regulação do peso (35); e a levedura de crómio pode ter origem do fermento de crómio.

Nos últimos anos, existem estudos que indicam que em concentrações elevadas o Cr (III) pode apresentar efeitos mutagénicos e genotóxicos, o que se torna relevante quando 14 dos suplementos analisados apresentam doses acima dos 100% da DDR (36).

Em vários estudos de Stearns e Speetjens, a segurança do picolinato de crómio foi posta em causa, devido ao picolinato de crómio e o nicotinato terem uma maior absorção (2 a 5%) comparando com os sais de cloreto e carbonato ou fosfato de Cr (III) (0,5 a 1%), podendo essa absorção causar toxicidade, por existir uma acumulação do metal nos variados tecidos (37,38), sendo que ao longo do tempo pode provocar danos, como aberrações cromossómicas como observadas *in vitro* (37–39)

No caso dos compostos Cr (III), os efeitos genotóxicos observados *in vitro* em estudos a curto prazo ocorreram, frequentemente, em concentrações e em condições que estão longe dos níveis nutricionais fisiológicos. Os estudos sobre os efeitos genotóxicos do picolinato de crómio são, muitas vezes, observados em concentrações elevadas (36).

O Painel dos Aditivos Alimentares e Fontes de Nutrientes adicionados a Géneros Alimentares (ANS) da EFSA, concluiu que em quantidades excessivas, alguns compostos de Cr (III) são citotóxicos e demonstraram causar danos cromossómicos. O Painel observou em estudos recentes de genotoxicidade *in vitro*, o picolinato de crómio quando em elevadas concentrações pode causar danos no DNA (34).

A exposição direta de Cr (III) com o DNA causa danos que podem levar a mutações, mas a maioria dos estudos *in vivo* produzem resultados negativos, pois a absorção celular e a farmacocinética *in vivo* limitam o acesso do Cr (III) ao DNA celular (36).

A IARC afirma que o Cr (III) não é classificável quanto à sua carcinogenicidade para seres humanos (33). A EFSA considera o Cr (III) como não cancerígeno, visto que não existem estudos que comprovem a toxicidade no desenvolvimento de ratos ou outros animais de laboratório (34). No Reino Unido a ingestão de até 10 µg de crómio/dia proveniente de suplementos alimentares e alimentos é considerada como pouco provável de causar danos no organismo (34).

Vários estudos foram realizados em animais para verificar a toxicidade desta espécie de crómio. Num estudo com ratos que receberam doses únicas, por via oral, de 0, 33, 250, ou 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de picolinato de crómio, a análise do tecido 18-24 horas depois do tratamento, não revelou mudanças a nível dos cromossomas (40).

Noutro estudo, foi estudada a toxicidade em 20 ratos que receberam 25 ppm em água potável, sendo que após um ano de tratamento não foram observados efeitos adversos nos tecidos ou sangue, resultados estes que foram determinados através da análise microscópica de tecidos (40).

Um estudo em ratos mostrou que o picolinato de crómio (III), administrado em doses orais únicas até 2000 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ a ratos Sprague-Dawley, não induziu aberrações cromossómicas em qualquer das concentrações estudadas em comparação com controlo (41).

Vários estudos foram também efetuados em humanos para verificar a toxicidade desta espécie de crómio. Num grupo de 180 pacientes com diabetes mellitus (DM) tipo II, foi administrado 1000 μg de picolinato de crómio, não sendo revelada qualquer reação tóxica em nenhum dos pacientes (42).

Numa pesquisa de seguimento com 830 pacientes revelou que a toma de 500 μg de picolinato de crómio durante 10 meses não apresentou qualquer tipo de toxicidade, apenas despertou alguns sintomas como fadiga, diminuição da sensação de sede e da frequência urinária (43).

Um grupo de indivíduos com obesidade e com risco de desenvolver diabetes receberam 1000 μg / dia de picolinato de crómio e nenhum paciente revelou anomalias nos testes feitos à função renal e hepática, mantendo assim a estabilidade nesses sectores, pois foram feitos testes antes e após a suplementação (44).

O Painel dos Aditivos, Produtos ou Substâncias usados na Alimentação Animal (FEEDAP) da EFSA em 2009, concluiu que não foram verificados sintomas de deficiência de Cr (III) em animais em condições experimentais ou observados em campo. Considerando que não existe evidência da essencialidade do Cr (III) não estabeleceu requisitos de Cr (III) para a alimentação animal. O Painel considera que a incapacidade de criar um modelo laboratorial inequívoco, pode dever-se a vários fatores,

nomeadamente, a uma exigência particularmente baixa de Cr (III) alimentar, à contaminação ambiental e alimentar e à possibilidade do Cr (III) não ser, de facto, um elemento essencial (45).

Contudo, em animais de teste, bem como, em humanos a deficiência de crómio tem sido associada a hiperglicemia, havendo a sua reversão através de suplementação (13), também tem sido associada a alguns distúrbios, nomeadamente a sintomas de DM tipo II, à diminuição da tolerância à glicose (46), aos níveis aumentados da insulina sérica e à diminuição do número de receptores de insulina (47). Pode, também, provocar sintomas semelhantes ao da doença cardiovascular, como por exemplo: colesterol e triglicéridos elevados, bem como a diminuição do colesterol de lipoproteínas de elevada densidade (HDL) (48).

O distúrbio dos oligoelementos e o aumento do *stress* oxidativo na DM tipo II podem contribuir para a resistência à insulina e ao desenvolvimento de complicações diabéticas (49), e havendo a progressão da DM pode haver uma perturbação do metabolismo e do estado dos oligoelementos (50).

Visto que, os radicais livres provocam dano oxidativo que está associado à ocorrência de doença vascular em pessoas com DM tipo I e tipo II (51). A produção de radicais livres associada à DM pode aumentar devido a vários fatores como: autooxidação da glicemia plasmática, ativação de leucócitos e aumento da biodisponibilidade do metal de transição (52,53). Estudos em ratos demonstram que o crómio melhora a capacidade antioxidante celular (54). Pessoas com diabetes, estão mais sujeitas ao dano oxidativo, em parte por causa da quantidade de micronutrientes antioxidantes ser deficitária, sendo que o défice de crómio (55) e zinco (56) são considerados fatores agravantes na progressão da DM.

O défice de crómio em pacientes com diabetes pode dever-se à alteração no metabolismo de crómio, à diminuição da absorção ou a uma ingestão alimentar inadequada (57). Existem estudos que indicam que a deficiência de vestígios minerais presentes na excreção urinária de pessoas com diabetes, podem estar relacionadas com a poliúria nestes pacientes (58).

Por isso, o crómio é, frequentemente, utilizado por pacientes com DM tipo II, com a finalidade de melhorar a regulação da glicose (59).

O National Research Council da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América considerou que o Cr (III) melhora a eficiência da insulina em indivíduos com tolerância à glicose reduzida (60). Contudo, não demonstrou que haja sucesso na prevenção de doenças, nomeadamente, a diabetes com a utilização de Cr (III) (7).

Existem estudos que sugerem que pessoas com DM tipo II, quando suplementadas com crómio apresentam melhoria no metabolismo da glicose e da ação da insulina (61,62). Também existem estudos que mostram que o crómio tem um papel importante na redução do teor de lípidos, tanto em humanos como em animais com obesidade (63,64), bem como na diminuição da gordura corporal de forma seletiva e no aumento da massa magra (65). A evidência sugere que o picolinato de crómio tem um papel importante na diminuição dos fatores de risco metabólicos, pois quando administrado durante 10 semanas, observou-se alterações favoráveis na histopatologia do fígado, rim e pâncreas, sendo assim, um aliado no tratamento da diabetes (66).

A suplementação de crómio isoladamente, ou combinada com vitamina C e E, mostra melhorias no metabolismo da glicose e na DM tipo II (67). De facto, em casos que envolveram hiperglicemia, resistência à insulina, neuropatia periférica, ataxia, tremores posturais e fraqueza muscular foram solucionadas através da administração de 250 µg/dia de Cr III, resultando numa normalização da glicemia, tal como a melhoria da resistência à insulina (13).

O uso crónico de corticosteróides provoca uma desregulação do açúcar no sangue e resistência à insulina. Porém, o crómio parece ter um papel eficaz na reversão da diabetes causada por este uso terapêutico. Exemplo disso, é um estudo com 50 pacientes com diabetes induzidas por corticosteróides que foram suplementados com 600µg/dia de picolinato de crómio, e após uma semana 47 dos 50 pacientes obtiveram uma redução dos níveis de glicemia, para quase metade, ou seja de valores superiores a 13,9 mmolL⁻¹ (250 mgdL⁻¹), passaram para valores inferiores a 8,3 mmolL⁻¹ (150 mgdL⁻¹), existindo também uma redução para metade da insulina e/ou dos medicamentos hiperglicémicos utilizados anteriormente (68).

Num estudo com 29 indivíduos com obesidade (44), que não eram diabéticos nem apresentavam défice de crómio, mas com história familiar de DM tipo II, foi observado o efeito da suplementação com Cr (III) com administração durante 8 meses de 1000µg/dia de picolinato de Cr (III), havendo um aumento significativo da sensibilidade à insulina,

ou seja as pessoas aparentemente saudáveis podem obter melhorias da glicemia e sensibilidade à insulina através da suplementação de crómio. Outros estudos com o objetivo de testar os suplementos de crómio em amostras de indivíduos não-diabéticos com excesso de peso ou obesidade, não encontraram efeito na regulação da glicose (69).

Existem vários relatórios que apoiam que a reposição dos níveis de crómio é importante em pacientes alimentados com NPT que desenvolvem DM tipo II (70). Contudo, a EFSA continua a entender que a essencialidade do crómio não pode ser baseada apenas nestes fatores, continuando a não existir suporte para classificar o mesmo como essencial (70,71). De facto, a FDA, desde 2005, reconheceu o picolinato de Cr (III) como um suplemento nutricional seguro, que pode ajudar na redução do risco de resistência à insulina, bem como da DM tipo II (34).

Apesar da maioria dos estudos se centrar na eficácia do Cr (III) na DM tipo II, também existem estudos que indicam haver eficácia do Cr (III) na diabetes tipo I. Num estudo com 162 pacientes (48 com diabetes tipo I e 114 com diabetes tipo II), aplicou-se 200µg/dia de picolinato de crómio. 71% dos pacientes da diabetes tipo I responderam positivamente, possibilitando a diminuição de 30% da dose de insulina, bem como os picos de açúcar no sangue diminuíram 10 dias após o tratamento

Também em mulheres grávidas com diabetes gestacional, a suplementação de Cr (III) tem demonstrado benefícios. Num estudo de 20 mulheres, com idades compreendidas entre os 25 e 43 anos, com 20 a 24 semanas de gestação e com diabetes gestacional, com suplementação aplicada durante 8 semanas de 4µg/Kg/dia ou 8µg/Kg/dia de Cr (III), verificou-se uma melhoria significativa dos níveis de insulina em jejum, tal como os níveis de insulina e glicose no teste de tolerância à glicose, após uma hora (72). Isto mostra a potencial utilidade da suplementação de crómio no tratamento da diabetes gestacional.

Existem estudos que demonstram que a suplementação com Cr (III) tem efeito na redução do colesterol, tanto em humanos e em animais. Num estudo com 20 ratos administrou-se Cr(III) durante 10 semanas 5 µg/ g de alimento, resultando numa diminuição significativa de colesterol (73). Em estudos em humanos observou-se a redução significativa dos níveis de colesterol quando suplementados diariamente. A administração de 200 µg/dia de picolinato de crómio durante 42 dias em indivíduos com colesterol total ligeiramente elevado, demonstrou uma diminuição significativa do colesterol total (7%), do LDL

(Lipoproteínas de Baixa Densidade) (12%), não mudando, significativamente, os níveis de triglicerídeos (74).

A suplementação de crómio em doses elevadas em bovinos e ratos, demonstrou diminuir os níveis de colesterol total, o LDL e os triglicerídeos, e o HDL e o processo de oxidação beta apresentaram níveis aumentados (75,76).

Vários estudos realizados em animais de laboratório com diabetes induzida, demonstraram que a suplementação com Cr (III) diminuiu a concentração da glicemia, de colesterol e LDL e reduziu a probabilidade de aterosclerose e ataque cardíaco (63,77,78).

A suplementação de crómio demonstrou ter impacto na redução de sintomas de depressão e de desejos por hidratos de carbono em doentes com depressões crónicas (79,80) e reduz a sensação de fome e, conseqüentemente, a ingestão alimentar em mulheres com excesso de peso, não-deprimidas, mas com desejos por hidratos de carbono (81). Em indivíduos com excesso de peso e compulsão alimentar, após administração de suplemento de crómio durante 6 meses, verificou-se a diminuição dessa compulsão (82).

Porém, existem estudos contrários que mostram que o crómio não tem função protetora na síndrome metabólica em adultos obesos, que não sejam diabéticos (83). Estudos em que a ingestão energética era controlada, não foi observada a diminuição do peso corporal em indivíduos suplementados com 200µg de crómio por dia (84). Por isso, apesar da elevada procura do suplemento de crómio para a perda de peso, esta parece não ser assim tão sustentada.

Também é demonstrada a falha de eficácia do crómio num estudo com 40 pacientes com tolerância anormal à glicose, em que 20 eram placebo, e nos restantes foram administrados 400g de picolinato de crómio duas vezes por dia (800g/dia). Inicialmente não foram demonstradas diferenças significativas entre os dois grupos, e após três meses de tratamento, as mudanças significativas apresentadas foram um ligeiro aumento do crómio no sangue no grupo com tratamento e uma pequena diminuição no colesterol total no grupo placebo (85).

Alguns estudos em indivíduos saudáveis, isto é, com tolerância à glicose normal e sem sinais de défice de crómio indicam não haver resposta à suplementação de crómio (86,87).

As concentrações médias de crómio presente em alimentos variam entre 20 e 520 μ g/Kg (8). Os alimentos que apresentam Cr (III) naturalmente são as frutas, legumes e grãos, sendo que os fatores que contribuem para as concentrações de crómio são as condições de crescimento, processamento, manuseamento e fortificação dos alimentos (42). E os principais produtos alimentares que contribuem para a ingestão crómio são: o leite e produtos lácteos, o pão, o chocolate e bebidas não-alcoólicas. As bebidas alcoólicas e a carne e produtos à base da mesma, também apresentam o seu contributo em adultos dos 18 aos 65 anos (88).

O crómio apresenta uma capacidade de absorção rápida, visto que a concentração sanguínea máxima é atingida dentro de 90 minutos após a sua ingestão (89).

A absorção de Cr (III) ingerido a partir de alimentos foi estimada entre os valores de 0,4 e 2,5% (90). Apesar de que, a absorção de Cr (III) pode variar devido aos diferentes minerais ingeridos com o Cr (III), por minerais competitivos e ao efeito de vitaminas, proteínas, fármacos ou outros fatores utilizados concomitantemente.

Estes estudos mostram que, o mecanismo de absorção do crómio ainda não é claro, mas parece que envolve processos diferentes da difusão passiva, sendo que após a absorção o Cr (III) não entra diretamente nas células sanguíneas, mas sim concorre para um dos locais de ligação da transferrina que transporta o ferro (91) e é transportado para o fígado (92). Como o crómio inibe a ligação de ferro à transferrina, elevadas quantidades de crómio podem prejudicar o transporte e a utilização do ferro (93). Além disso, a eficiência da transferência do crómio através da membrana celular também depende da concentração de insulina (94).

Ratos alimentados com cloreto de Cr (III) concomitantemente com amido demonstraram ter maiores concentrações de crómio no sangue e tecidos comparativamente com os que foram alimentados com cloreto de Cr (III) misturado com sacarose, frutose ou glicose (95). Um estudo pequeno com três mulheres demonstrou que a ingestão de ácido ascórbico (100 mg) simultaneamente com cloreto de Cr (III) (1 mg) provocou um aumento da absorção de crómio, que foi medida pelos níveis plasmáticos (96). O amido, os açúcares simples, o ácido ascórbico, o ácido oxálico, o ácido nicotínico, alguns aminoácidos e a aspirina têm um efeito positivo na absorção do crómio (97), enquanto que concentrações elevadas de fosfato, cálcio, magnésio, titânio, zinco, vanádio e ferro reduzem esta absorção (98).

O zinco parece influenciar negativamente a absorção de crómio, sendo que num estudo com ratos se verificou que quando suplementados com zinco a absorção de crómio diminuía, e quando havia deficiência de zinco o efeito era o oposto (99).

O crómio quando absorvido é distribuído por todo o corpo e acumula-se nos rins, fígado, baço e ossos (7). Num estudo em que administraram, em aves de capoeira, crómio em várias formas (leveduras, crómio, picolinato e cloreto de crómio) verificou-se acumulação de crómio no fígado, rins, músculos, mas sem alteração significativa nos ovos dos animais (100). A maioria do crómio (80%) é removido do corpo pela urina, e o restante é pelas fezes e suor (101). Em humanos, a excreção de crómio pela urina é aumentada quando associada ao consumo de grandes quantidades de açúcar, ao exercício físico intenso, à gravidez e lactação (102). Podendo a associação com o exercício físico aumentar a massa magra em adultos obesos e não obesos (103). Em ratos, também foi verificado um aumento da excreção pela urina, quando estes recebiam insulina por via intramuscular (92). A excreção de crómio pela urina reflete a ingestão de crómio na alimentação de uma forma dependente da dose (104).

6. Conclusão

Através da análise dos suplementos com crómio verificou-se que aquele que apresentava o valor mínimo diário foi o “Picolinato de Crómio 100 cápsulas (*Universal*)” correspondendo a 6,2 µg de crómio (18% da DDR) e o suplemento com o valor máximo diário era o “Biolimão Glucomanano + Crómio (*Fharmonat*)” correspondendo a 240 µg de crómio (686% da DDR). A dose mediana diária recomendada pelos fabricantes de suplementos corresponde a 141,5%, existindo 14 que ultrapassam os 100% da DDR.

O défice de crómio pode resultar em hiperglicemia e mesmo em diabetes, por isso, a ingestão ou suplementação de crómio parece ter um papel importante em casos de défice do mesmo, de desregulação do metabolismo da glicose, na ação da insulina e até mesmo na perda ponderal. No entanto, o crómio afeta a ligação do ferro à transferrina doses elevadas podem levar a quadros de anemia. Tal como, doses elevadas podem levar a danos do DNA.

A absorção do crómio depende das propriedades do composto ingerido, da quantidade ingerida e da presença de outros compostos que possam interagir com esta absorção. Contudo, a má absorção existente dos composto de Cr (III), é provavelmente um dos fatores principais pelo qual se verificaram, na maioria das vezes, resultados negativos em estudos de genotoxicidade.

Por isso, os benefícios da suplementação alimentar e da alimentação com crómio devem ser ponderadas, não introduzindo um potencial risco para a saúde. Daí existir a necessidade de avaliar, cuidadosamente, os níveis de ingestão que apresentam benefício e os que apresentam prejuízo para a saúde, para assim, se garantir o fornecimento de uma ingestão adequada.

Bibliografia

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:1–253.
2. Finkelstein EA, Ruhm CJ, Kosa KM. Economic causes and consequences of obesity. *Annu Rev Public Health*. 2005;26(1):239–57.
3. Janssen I, Katzmarzyk PT, Boyce WF, Vereecken C, Mulvihill C, Roberts C, et al. Comparison of overweight and obesity prevalence in school-aged youth from 34 countries and their relationships with physical activity and dietary patterns. *Vol. 6, Obesity Reviews*. 2005. p. 123–32.
4. Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. Common dietary supplements for weight loss. *Vol. 70, American Family Physician*. 2004. p. 1731–8.
5. Decreto-Lei nº136/2003 de 28 de Junho do Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. *Diário da República nº147/2003, Série I-A 2003*.
6. Vaughan RA, White AC, Beam JR, Gannon NP, Garcia-Smith R, Salgado RM, et al. Effect of novel dietary supplement on metabolism in vitro and in vivo. *J Tradit Complement Med*. 2015;1–8.
7. Cefalu WT, Hu FB. Role of chromium in human health and in diabetes. *Vol. 27, Diabetes Care*. 2004. p. 2741–51.
8. Wilburg, S., Ingerman, L., Citra, M. Osier, M., Wohlers D. Toxicological Profile for Chromium. *Public Health*. 2000;(September):421.
9. National Toxicology Program. NTP 11th Report on Carcinogens. *Vol. 11, Report on carcinogens : carcinogen profiles / U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program*. 2004.
10. De Flora S, Bagnasco M, Serra D, Zancchi P. Genotoxicity of chromium compounds. A review. *Mutat Res Genet Toxicol*. 1990;238(2):99–172.
11. 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.
12. Kien CL, Veillon C, Patterson KY, Farrell PM. Mild peripheral neuropathy but biochemical chromium sufficiency during 16 months of “chromium-free” total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1981;10(6):662–4.
 13. Verhage AH, Cheong WK, Jeejeebhoy KN. Neurologic symptoms due to possible chromium deficiency in long-term parenteral nutrition that closely mimic metronidazole-induced syndromes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(2):123–7.
 14. Stearns DM. Multiple hypotheses for chromium(III) biochemistry: Why the essentiality of chromium(III) is still questioned. In: *The Nutritional Biochemistry of Chromium(III)*. 2007. p. 57–70.
 15. Stearns DM. Is chromium a trace essential metal? *BioFactors.* 2000;11(3):149–162.
 16. WHO. Trace elements in human nutrition and health World Health Organization. *World Heal Organ.* 1996;1–360.
 17. Mertz W. Review of the scientific basis for establishing the essentiality of trace elements. *Biol Trace Elem Res.* 1998;66(1–3):185–91.
 18. National Institute of Health: Office of Dietary Supplements. Chromium: Dietary supplement fact sheet. *Natl Inst Heal.* 2013;
 19. Chen Y, Watson HM, Gao J, Sinha SH, Cassady CJ, Vincent JB. Characterization of the Organic Component of Low-Molecular-Weight Chromium-Binding Substance and Its Binding of Chromium. *J Nutr.* 2011;141(7):1225–32.
 20. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. *EFSA J* 2014. 2014;12(10):3845, 25 DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3759.

21. National Institutes of Health. Dietary Reference Intake. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. 2002.
22. Cervantes C, Campos-García J, Devars S, Gutiérrez-Corona F, Loza-Tavera H, Torres-Guzmán JC, et al. Interactions of chromium with microorganisms and plants. Vol. 25, FEMS Microbiology Reviews. 2001. p. 335–47.
23. Pechova A, Pavlata L. Chromium as an essential nutrient: A review. Vol. 52, Veterinarni Medicina. 2007. p. 1–18.
24. IPCS - International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 61 - Chromium. International Programme on Chemical Safety. 1988.
25. USEPA. Toxicological review of hexavalent chromium. Toxicological review of hexavalent chromium (CAS No. 18540-29-9) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). 1998.
26. Katz SA, Salem H. The toxicology of chromium with respect to its chemical speciation: A review. Vol. 13, Journal of Applied Toxicology. 1993. p. 217–24.
27. Madhavi V, Vijay A, Reddy B, Reddy KG, Madhavi G, Nagavenkata T, et al. An Overview on Research Trends in Remediation of Chromium. Res J Recent Sci Res J Recent Sci. 2013;2(1):71–83.
28. Chandra R, Bharagava RN, Kapley A, Purohit HJ. Bacterial diversity, organic pollutants and their metabolites in two aeration lagoons of common effluent treatment plant (CETP) during the degradation and detoxification of tannery wastewater. Bioresour Technol. 2011;102(3):2333–41.
29. O'Brien TJ, Ceryak S, Patierno SR. Complexities of chromium carcinogenesis: Role of cellular response, repair and recovery mechanisms. Vol. 533, Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2003. p. 3–36.
30. Zhitkovich A. Importance of chromium-DNA adducts in mutagenicity and toxicity of chromium(VI). Vol. 18, Chemical Research in Toxicology. 2005. p. 3–11.

31. Cheung KH, Gu JD. Mechanism of hexavalent chromium detoxification by microorganisms and bioremediation application potential: A review. *Int Biodeterior Biodegrad.* 2007;59(1):8–15.
32. Xu X-R, Li H-B, Gu J-D, Li X-Y. Kinetics of the reduction of chromium(VI) by vitamin C. *Environ Toxicol Chem.* 2005;24(6):1310–4.
33. IARC. Chromium, nickel and welding. In: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer.* 1990. p. 1–648.
34. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific Opinion on the safety of trivalent chromium as a nutrient added for nutritional purposes to foodstuffs for particular nutritional uses and foods intended for the general population (including food supplements). *Eur Food Saf Auth.* 2010;8(12):1–46.
35. Lukaski HC. Chromium as a supplement. *Annu Rev Nutr.* 1999;19(1):279–302.
36. 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. Vol. 38, *Critical Reviews in Toxicology.* 2008. p. 173–90.
37. Stearns DM, Belbruno JJ, Wetterhahn KE. A prediction of chromium(III) accumulation in humans from chromium dietary supplements. *Fed Am Soc Exp Biol J.* 1995;9(i):1650–7.
38. Stearns DM, Wise JP, Patierno SR, Wetterhahn KE. Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *Fed Am Soc Exp Biol J.* 1995;9(iii):1643–8.
39. Speetjens JK, Collins RA, Vincent JB, Woski SA. The nutritional supplement chromium(III) tris(picolinate) cleaves DNA. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(6):483–7.
40. Lamson DW, Plaza SM. The safety and efficacy of high-dose chromium. Vol. 7, *Alternative Medicine Review.* 2002. p. 218–35.

41. Komorowski JR, Greenberg D, Juturu V. Chromium picolinate does not produce chromosome damage. *Toxicol Vitr.* 2008;22(3):819–26.
42. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1997;46(11):1786–91.
43. Cheng N, Zhu X, Shi H, Wu W, Chi J, Cheng J, et al. Follow-up survey of people in china with type 2 diabetes mellitus consuming supplemental chromium. In: *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine.* 1999. p. 55–60.
44. Cefalu WT, Bell-Farrow AD, Stegner J, Wang ZQ, King T, Morgan T, et al. Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo. *J Trace Elem Exp Med.* 1999;12(2):71–83.
45. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the safety and efficacy of chromium methionine (Availa Cr) as feed additive for all species. *EFSA J* 2009. 2009;1043:1–69.
46. Hopkins LL, Ransome-Kuti O, Majaj AS. Improvement of Impaired Carbohydrate Metabolism by Chromium(III) in Malnourished Infants. *Am J Clin Nutr.* 1968;21(3):203–11.
47. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Bhathena SJ, Canary JJ. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metabolism.* 1987;36(4):351–5.
48. Riales R, Albrink MJ. Effect of chromium chloride supplementation on glucose tolerance and serum lipids including high-density lipoprotein of adult men. *Am J Clin Nutr.* 1981;34(12):2670–8.
49. Friederich M, Hansell P, Palm F. Diabetes, oxidative stress, nitric oxide and mitochondria function. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5(2):120–44.
50. Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, Duracková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009;58(10):1477–

- 82.
51. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 1988;5(2):113–24.
 52. Wolff SP, Jiang ZY, Hunt J V. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing. *Free Radic Biol Med.* 1991;10(5):339–52.
 53. Pieper GM, Jordan M, Dondlinger LA, Adams MB, Roza AM. Peroxidative stress in diabetic blood vessels: Reversal by pancreatic islet transplantation. *Diabetes.* 1995;44(8):884–9.
 54. Ueno S, Susa N, Furukawa Y, Aikawa K, Itagaki I, Komiyama T, et al. Effect of chromium on lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes. *Japanese J Vet Sci.* 1988;50(1):45–52.
 55. Ding W, Chai Z, Duan P, Feng W, Qian Q. Serum and urine chromium concentrations in elderly diabetics. *Biol Trace Elem Res.* 1998;63(3):231–7.
 56. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(2):109–15.
 57. Cunningham JJ. Micronutrients as Nutraceutical Interventions in Diabetes Mellitus. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(1):7–10.
 58. Chehade JM, Sheikh-Ali M, Mooradian AD. The role of micronutrients in managing diabetes. Vol. 22, *Diabetes Spectrum.* 2009. p. 214–8.
 59. Gunton JE, Hams G, Hitchman R, McElduff A. Serum chromium does not predict glucose tolerance in late pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(1):99–104.
 60. NRC. Dietary reference intakes for vitamin A, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. A report of the panel on micronutrients and of interpretations and uses of dietary reference intakes, and. *Natl Res Counc Natl Acad Sci.* 2002;
 61. Cefalu WT, Rood J, Pinsonat P, Qin J, Sereda O, Levitan L, et al. Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2010;59(5):755–62.

62. Sharma S, Agrawal RP, Choudhary M, Jain S, Goyal S, Agarwal V. Beneficial effect of chromium supplementation on glucose, HbA1C and lipid variables in individuals with newly onset type-2 diabetes. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(3):149–53.
63. Kuryl T, Debski B, Martinik K. The effect of microelements supplementation on beta-oxidation activity in healthy and type 1 diabetic rats. *Cent Eur J Public Health.* 2008;16(4):205–8.
64. 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.
65. Anderson RA. Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutr Rev.* 1998;56(9):266–70.
66. 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.
67. Lai M-H. 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.
68. Ravina A, Slezak L, Mirsky N, Anderson RA. Control of steroid-induced diabetes with supplemental chromium. In: *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine.* 1999. p. 375–8.
69. Tian H, Guo X, Wang X, He Z, Sun R, Ge S, et al. Chromium picolinate supplementation for overweight or obese adults. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013.
70. Brown RO, Forloines-Lynn S, Cross RE, Heizer WD. Chromium deficiency after long-term total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci.* 1986;31(6):661–4.
71. Vincent JB. Chromium: celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Trans.* 2010;39(16):3787–94.

72. Jovanovic L, Gutierrez M, Peterson CM. Chromium supplementation for women with gestational diabetes mellitus. *J Trace Elem Exp Med.* 1999;12(2):91–7.
73. Aguilar MV, Martinez-Para MC, González MJ. Effects of arsenic (v)-chromium (III) interaction on plasma glucose and cholesterol levels in growing rats. *Ann Nutr Metab.* 1997;41(3):189–95.
74. Press RI, Geller J, Evans GW. The effect of chromium picolinate on serum cholesterol and apolipoprotein fractions in human subjects. *West J Med.* 1990;152(1):41–5.
75. Bennett R, Adams B, French A, Neggers Y, Vincent J. High-dose chromium(III) supplementation has no effects on body mass and composition while altering plasma hormone and triglycerides concentrations. *Biol Trace Elem Res.* 2006;113(1):53–66.
76. Lai MH, Chen YY, Cheng HH. Chromium yeast supplementation improves fasting plasma glucose and LDL-cholesterol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Vitam Nutr Res.* 2006;76(6):391–7.
77. Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, Cook CB. Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. Vol. 37, *Annals of Pharmacotherapy.* 2003. p. 876–85.
78. Komorowski JR, Tuzcu M, Sahin N, Juturu V, Orhan C, Ulas M, et al. Chromium picolinate modulates serotonergic properties and carbohydrate metabolism in a rat model of diabetes. *Biol Trace Elem Res.* 2012;149(1):50–6.
79. 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.
80. McLeod MN, Golden RN. Chromium treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000;3(4):311–4.
81. 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.

82. Brownley KA, Von Holle A, Hamer RM, La Via M, Bulik CM. A double-blind, randomized pilot trial of chromium picolinate for binge eating disorder: Results of the Binge Eating and Chromium (BEACh) Study. *J Psychosom Res.* 2013;75(1):36–42.
83. 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;7(2):143–50.
84. Yazaki Y, Faridi Z, Ma Y, Ali A, Northrup V, Njike VY, et al. A pilot study of chromium picolinate for weight loss. *J Altern Complement Med.* 2010;16(3):291–9.
85. 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.
86. Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Canary JJ. Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(5):909–16.
87. Anderson RA. Chromium, glucose tolerance, and diabetes. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32(1–3):19–24.
88. EFSA (European Food Safety Authority). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water. *EFSA J.* 2014;12(3):261.
89. 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.
90. Directorate-General EC-H& CP. Scientific Committee on Food Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Trivalent Chromium. 2003;(April).

91. Sun Y, Ramirez J, Woski S, Vincent J. The binding of trivalent chromium to low-molecular-weight chromium-binding substance (LMWCr) and the transfer of chromium from transferrin and chromium picolinate to LMWCr. *J Biol Inorg Chem*. 2000;5(1):129–36.
92. Clodfelder BJ, Emamaullee J, Hepburn DDD, Chakov NE, Nettles HS, Vincent JB. The trail of chromium(III) in vivo from the blood to the urine: The roles of transferrin and chromodulin. *J Biol Inorg Chem*. 2001;6(5–6):608–17.
93. Ani M, Moshtaghi AA. The effect of chromium on parameters related to iron metabolism. *Biol Trace Elem Res*. 1992;32:57–64.
94. 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.
95. Seaborn CD SB. Effects of starch, sucrose, fructose and glucose on chromium absorption and tissue concentrations in obese and lean mice. 1989;
96. Offenbacher EG. Promotion of chromium absorption by ascorbic acid. *Trace Elem Electolytes*. 1994;
97. Samanta S, Haldar S, Ghosh TK. Production and carcass traits in broiler chickens given diets supplemented with inorganic trivalent chromium and an organic acid blend. *Br Poult Sci*. 2008;49(2):155–63.
98. Hill CH. Trace Elements in Human Health and Disease. New York, Acad Press. 1976;281–300.
99. Hahn CJ, Evans GW. Absorption of trace metals in the zinc deficient rat. *Am J Physiol*. 1975;228(4):1020–3.
100. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Richards MP. Chromium Supplementation of Turkeys: Effects on Tissue Chromium. *J Agric Food Chem*. 1989;37(1):131–4.
101. Ducros V. Chromium metabolism - A literature review. Vol. 32, *Biological Trace Element Research*. 1992. p. 65–77.

Suplementos alimentares contendo Crómio disponíveis no mercado português - análise comparativa e riscos para a saúde.

102. Uyanik F, Eren M, Güçlü BK, Sahin N. Effects of dietary chromium supplementation on performance, carcass traits, serum metabolites, and tissue chromium levels of Japanese quails. *Biol Trace Elem Res.* 2005;103(2):187–97.
103. Grant KE, Chandler RM, Castle AL, Ivy JL. Chromium and exercise training: effect on obese women. *Med Sci Sport Exerc.* 1997;29(8):992–8.
104. Kumpulainen JT. Chromium content of foods and diets. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32(1–3):9–18.