

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARÍLIA MENDONÇA GUIMARÃES

Efeito do nicotinato de cromo na sensibilidade à insulina e antropometria em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 2

**Goiânia
2012**

MARÍLIA MENDONÇA GUIMARÃES

Efeito do nicotinato de cromo na sensibilidade à insulina e antropometria em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 2

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás.

Orientador: Profa. Dra. Maria Sebastiana Silva

**Goiânia
2012**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

**BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA DA
TESE DE DOUTORADO**

Aluno(a): Marília Mendonça Guimarães

Orientador(a): Profa. Dra. Maria Sebastiana Silva

Membros:

1. Profa. Dra. Maria Sebastiana Silva
2. Prof. Dr. João Felipe Mota
3. Prof. Dr. Tadeu João Ribeiro Baptista
4. Profa. Dra. Juliana da Cunha
5. Profa. Dra. Maria do Rosário Gondim Peixoto

OU

6. Profa. Dra. Maria Márcia Bachion
7. Profa. Dra. Maria Luiza Ferreira Stringhini

Data: 02/02/2012

*Aos meus pais, Antônio e Sônia
Ao meu esposo Leonardo
Aos meus irmãos Leandro e Humberto
À minha madrinha Floricena
Aos meus queridos Joaquim, Miguel e Luana.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me presenteou com a vida.

Aos meus pais, Antônio Gonçalves Guimarães e Sônia Mendonça Guimarães, pelas orações e incentivo imensurável.

Aos meus irmãos Leandro Mendonça Guimarães e Humberto Mendonça Guimarães e à minha madrinha Floricena Gonçalves Guimarães.

Ao meu esposo Leonardo Pereira Marum Jorge pelo apoio, carinho, paciência e compreensão nestes anos de intensa dedicação aos estudos.

À Prof^a Dra. Maria Sebastiana Silva, pela excelente orientação, apoio constante, dedicação e amizade.

À nutricionista e doutoranda Ana Clara Martins Silva Carvalho, companheira dos desafios, angústias e conquistas, obrigada pela dedicação e compromisso com esta pesquisa científica.

À Supleforma, farmácia de manipulação de suplementos nutricionais, em especial, à nutricionista Ana Lúcia Vieira de Lima, pelo apoio técnico e pelo fornecimento do nicotinato de cromo.

À Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia - Goiás, por apoiar e viabilizar a realização desta pesquisa científica nas Unidades de Atenção Básica à Saúde da Família (UABSF).

Às nutricionistas do Distrito Sanitário Leste Ana Cristina Bolentine Dutra e Ms. Aída Bruna Quilici Camozzi, pelo apoio no contato e articulação com as Unidades de Atenção Básica à Saúde da Família.

Às equipes de saúde da família das UABSF Aroeiras, Dom Fernando, Jardim Mariliza, Parque Atheneu, Recanto das Minas Gerais, Santo Hilário e Vila Pedroso, por auxiliarem na identificação, triagem e contato com os participantes do estudo.

Aos participantes deste estudo, que se disponibilizaram a contribuir com a produção do conhecimento científico.

Ao Avanutri, Nutrição Serviços e Informática, por disponibilizar gratuitamente o programa para avaliação do consumo alimentar.

À direção e coordenação do Curso de Nutrição/UFG, professoras Dra. Maria do Rosário Gondim Peixoto e Dra. Ida Helena Carvalho Francescantonio Menezes, cujo apoio e incentivo foram fundamentais.

Às professoras do Curso de Nutrição/UFG, em especial, Dra. Lucilene Maria de Sousa, Ms. Veruska Prado Alexandre, Dra. Karine Anusca Martins, Dra. Estelamaris Tronco Monego, Dra. Márcia Helena Sacchi Correa, Dra. Caroline Dario Captani, Dra. Ana Tereza Vaz de Sousa Freitas e Ms. Maria de Fátima Gil e à técnica de nutrição Sílvia Garcia, pelo incentivo e apoio nas atividades acadêmicas durante este período de intensa dedicação à pesquisa científica.

Aos componentes da banca de defesa desta tese de doutorado, Dr. João Felipe Mota, Dr. Tadeu João Ribeiro Baptista, Dra. Juliana da Cunha, Dra. Maria do Rosário Gondim Peixoto, Dra. Maria Márcia Bachion e Dra. Maria Luiza Ferreira Stringhini, cujas sugestões contribuíram com esta pesquisa científica.

À estudante do Curso de Nutrição/UFG e bolsista de Iniciação Científica Andressa Louise de Araújo Pereira, pela dedicação, disponibilidade e compromisso com esta pesquisa e à sua mãe Heleusa Pereira, pelo gentil apoio e amizade.

Aos estudantes do Curso de Nutrição/UFG, Narayanne Antonelli Calácio, Elisa Vieira de Almeida, Lana Machado Corrêa, Bárbara Martins Vieira, Samantha Pereira de Araújo, Fernando Paiva Sousa, Karulyne Girarde, Saskia Ribeiro Vaz, Mariana de Andrade Ferreira, Aline Lemes da Paixão, Rebecca Farias Fonseca, Stéfanny Borges Mendes, Thaynara Cristina de Oliveira e Clarice Carneiro Braga, que voluntariamente auxiliaram na coleta e digitação do banco de dados.

À Dra. Larissa Silva Barbosa e Ms. Lorena Pereira Rosa, pelo apoio e auxílio nos momentos de dúvidas e dificuldades.

Aos familiares e amigos que acompanharam minhas angústias e conquistas, meus agradecimentos.

*É preciso fazer da interrupção, um novo caminho;
fazer da queda, um passo de dança;
do medo, uma escada;
do sonho, uma ponte;
da procura, um encontro.*

Fernando Pessoa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	DIABETES <i>MELLITUS</i>	14
1.2	CROMO E SENSIBILIDADE À INSULINA.....	18
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO GERAL.....	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	25
3.1	CASUÍSTICA.....	25
3.1.1	Delineamento do estudo	25
3.1.2	População, amostra e local do estudo	25
3.1.3	Ensaio Clínico	28
3.1.4	Aspectos Éticos	29
3.2	MÉTODOS.....	30
3.2.1	Avaliação bioquímica	30
3.2.2	Avaliação antropométrica	33
3.2.3	Estimativa da ingestão energética	35
3.2.4	Monitoramento da intensidade da atividade física e gasto energético em atividade física	35
3.2.5	Análise estatística	36
4	PUBLICAÇÕES	38
4.1	ARTIGO 1.....	39
4.2	ARTIGO 2.....	58
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
	REFERÊNCIAS	83

ANEXO A. Rotulagem para Produto destinado à Pesquisa Clínica...	90
ANEXO B. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	91
ANEXO C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	94
ANEXO D. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) - Versão curta	96
ANEXO E. Normas de publicação do periódico <i>Diabetes Care</i>	98
ANEXO F. Normas de publicação do periódico <i>Nutrition</i>	112
APÊNDICE A. Ficha de triagem do paciente.....	126
APÊNDICE B. Ficha de identificação do paciente.....	127
APÊNDICE C. Ficha de antropometria	128
APÊNDICE D. Ficha para o Recordatório de 24 horas.....	129

QUADROS E FIGURAS

Quadro 1.	Valores de referência para exames laboratoriais	34
Quadro 2.	Classificação do estado nutricional conforme Índice de Massa Corporal	35
Quadro 3.	Riscos de complicações metabólicas associados à obesidade em relação à circunferência da cintura	36
Quadro 4.	Protocolo para variáveis contínuas da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ).....	38
Figura 1.	Mecanismo de ação do cromo.....	22
Figura 2.	Triagem, randomização e acompanhamento	29
Figura 3.	Protocolo de pesquisa.....	30

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

LMWCr	Substância ligadora de cromo de baixo peso molecular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
LDL	Lipotroteínas de baixa densidade
HOMA-IR	<i>Homeostasis model assesment – insulin resistance</i>
HOMA- β	<i>Homeostasis model assesment – função da célula β</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
Cr	Cromo
GTF	Fator de Tolerância à Glicose
RDA	<i>Recommended Dietary Allowances</i>
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
AI	Ingestão Adequada
UL	Limite superior tolerável de ingestão
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
NC ₀	Nicotinato de cromo 0 μg (placebo)
NC ₅₀	Nicotinato de cromo 50 μg
NC ₂₀₀	Nicotinato de cromo 200 μg
A1c	Hemoglobina glicada
MET	Múltiplos da taxa metabólica de repouso

RESUMO

Intervenções dietéticas com cromo têm sido utilizadas para investigar a melhora na sensibilidade à insulina, devido à função do cromo como componente central do fator de tolerância à glicose. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da suplementação com nicotinato de cromo na sensibilidade à insulina e na antropometria de indivíduos diabéticos tipo 2. Em ensaio clínico duplo-cego, cinquenta e seis indivíduos diabéticos tipo 2, com Índice de Massa Corporal ≥ 25 kg/m² e circunferência da cintura aumentada foram randomizados em três grupos: placebo (NC₀), 50µg (NC₅₀) e 200µg (NC₂₀₀) de nicotinato de cromo. O *status* de cromo, resistência à insulina, função das células β , controle glicêmico, perfil lipídico, antropometria, intensidade e gasto energético em atividade física foram avaliados ao início, aos 45 e 90 dias de intervenção. A ingestão energética foi avaliada ao início, entre o início e 45 dias e entre 45 e 90 dias de estudo. A maioria dos indivíduos apresentou, ao início, baixas concentrações de cromo sérico (71,88%), concentrações normais de cromo urinário (80,65%) e resistência à insulina (73,80%). As concentrações de cromo sérico não diferiram entre os grupos ao longo do tempo ($p = 0,2549$). As mudanças nas concentrações de cromo sérico e urinário não se relacionaram às mudanças na glicemia de jejum ($p > 0,05$). Aos 90 dias, não houve diferença significativa intra-grupo na glicemia de jejum, hemoglobina glicada, HOMA-IR, colesterol total, LDL, circunferência da cintura, % gordura corporal e % massa magra. Houve aumento no HOMA- β ($p = 0,0349$) e HDL ($p = 0,0425$) no grupo NC₀, redução no triglicérides no grupo NC₀ ($p = 0,0177$) e NC₅₀ ($p = 0,0336$) e redução de 1,08 kg no grupo NC₅₀ ($p = 0,0048$). Não se observou diferença na intensidade de atividade física intra-grupo e na comparação entre os grupos suplementados (NC₅₀ e NC₂₀₀) e placebo (NC₀) aos 90 dias ($p > 0,05$). Houve aumento no gasto energético em atividade física aos 90 dias de intervenção nos indivíduos do grupo NC₅₀ ($p = 0,0371$). Quanto à ingestão energética total, não houve diferença intra e entre grupos no decorrer do estudo ($p > 0,05$). A suplementação com 50 µg e 200 µg de nicotinato de cromo durante 90 dias não promoveu melhorias na homeostase glicêmica, perfil lipídico e antropometria em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Palavras-chave: cromo, ensaio clínico, gordura corporal, resistência à insulina, peso corporal.

ABSTRACT

Chromium dietary interventions have been used to investigate the improvement in insulin sensitivity due to the role of chromium as a central component of the glucose tolerance factor. This study aims investigate the effect of chromium nicotinate supplementation on insulin sensitivity and anthropometry in type 2 diabetic subjects. In double-blind trial, fifty-six type 2 diabetic subjects with Body Mass Index ≥ 25 kg/m² and increased waist circumference were randomized into three groups: placebo (NC₀), 50 μ g (NC₅₀) and 200 μ g (NC₂₀₀) of chromium nicotinate. Status of chromium, insulin resistance, β cell function, glycemic control, lipid profile, anthropometry, intensity and energy expenditure in physical activity were assessed at the beginning, 45 and 90 days of intervention. Energy consumption was assessed at the beginning, between the beginning and 45 days and between 45 and 90 days of study. Most subjects had low serum levels of chromium (71.88%), normal levels of urinary chromium (80.65%) and insulin resistance (73.80%). Chromium serum concentrations did not differ between groups over time ($p = 0.2549$). Changes in concentrations of serum and urinary chromium were not related to changes in fasting glucose ($p > 0.05$). At 90 days, there was no significant intra-group difference in fasting plasma glucose, glycosylated hemoglobin, HOMA-IR, total cholesterol, LDL cholesterol, waist circumference, % body fat and % lean mass. There was an increase in HOMA- β ($p = 0.0349$) and HDL cholesterol ($p = 0.0425$) in the group NC₀, reduction in triglycerides in NC₀ group ($p = 0.0177$) and NC₅₀ ($p = 0.0336$) and reduced of 1.08 kg in the NC₅₀ group ($p = 0.0048$). No difference was found at intra-group physical activity intensity and between supplemented groups (NC₅₀ and NC₂₀₀) and placebo (NC₀) at 90 days ($p > 0.05$). There was an increase in physical activity energy expenditure in NC₅₀ group at 90 days ($p = 0.0371$). As for total energy intake, there was no difference within and between groups during the study ($p > 0.05$). Supplementation with 50 μ g and 200 μ g chromium nicotinate for 90 days did not promote improvements in glucose homeostasis, lipid profile and anthropometry in individuals with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: body fat, body weight, chromium, clinical trial, insulin resistance.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de diabetes no Brasil é de 7,6% na população entre 30 e 69 anos de idade (MALERBI; FRANCO, 1992). Conforme estudo multicêntrico nacional, a prevalência de excesso de peso em indivíduos diabéticos é de 75% (GOMES et. al, 2006). A crescente prevalência de excesso de peso e sedentarismo favorece o aumento do Diabetes (SBD, 2011), traduzindo-se em um grande desafio para o Sistema de Único de Saúde (BRASIL, 2006).

A obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento da resistência à insulina, que está envolvida na patogênese do Diabetes (CHOI; KIM, 2010). Em situações de excesso de peso, a utilização periférica da insulina torna-se reduzida, alterando a regulação da homeostase da glicose. Assim, a perda de peso é um objetivo terapêutico importante para indivíduos diabéticos (ADA, 2011).

As intervenções dietéticas constituem-se como estratégia para a prevenção e o tratamento da resistência à insulina, Diabetes *mellitus* e obesidade. Dentre estas intervenções, a função de micronutrientes, como o cromo, na sensibilidade à insulina tem sido investigada, após a identificação do fator de tolerância à glicose e posteriormente de um oligopeptídeo denominado cromodulina (VICENT, 2010). Devido ao fato de que as concentrações séricas de cromo podem interferir na sinalização da insulina e na homeostase glicêmica (VICENT, 2010), levanta-se a hipótese de que a deficiência de cromo reduz a tolerância à glicose e piora o quadro clínico do Diabetes tipo 2. Entretanto, os benefícios da suplementação com cromo em indivíduos diabéticos não estão conclusivamente demonstrados (ALTHUIS, 2002). Assim, diante do cenário epidemiológico do diabetes e obesidade como importantes problemas de saúde pública, justifica-se a necessidade de estudos para investigar os efeitos da

suplementação com cromo na sensibilidade à insulina e antropometria em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 2.

1.1 DIABETES *MELLITUS*

O diabetes *mellitus* (DM) caracteriza-se por um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia (SBD, 2011). De acordo com proposta da Associação Americana de Diabetes (ADA, 2011) e recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2011), o Diabetes *mellitus* é categorizado em quatro classes clínicas: Diabetes *mellitus* tipo 1, tipo 2, outras classes específicas (defeitos genéticos na função das células β ou na ação da insulina, doença do pâncreas exócrino) e Diabetes *mellitus* gestacional, sendo os principais o diabetes 1 e 2.

O Diabetes *mellitus* tipo 1 é originário da destruição auto-imune nas células pancreáticas produtoras de insulina (células β) levando geralmente, a uma deficiência sistêmica desse hormônio (ADA, 2011). Já o Diabetes *mellitus* tipo 2 caracteriza-se por anormalidades na secreção de insulina, superprodução hepática de glicose e resistência à insulina em tecidos periféricos (CEFALU, 2007), sendo a forma presente em 95% dos casos (ADA, 2011), que se relaciona ao estilo de vida sedentário e alimentação inadequada.

A insulina é um hormônio anabólico, essencial para a manutenção da homeostase glicêmica, do crescimento e diferenciação celular. Esse hormônio é secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento das concentrações circulantes de glicose após as refeições (NOLAN; DAMM; PRENTTKI, 2011). A maioria da glicose circulante no estado pós-absortivo é captada por órgãos independentes da insulina: cérebro (50%) e órgãos esplânicos (25%), sendo que o restante (25%) é utilizado em tecidos dependentes de insulina, como o músculo esquelético e o tecido adiposo. A entrada de glicose nas células ocorre por meio de difusão facilitada, com participação de proteínas de membrana como GLUT 1 e GLUT 4. A ação da insulina se dá no receptor de membrana plasmática, por meio de uma

sequência de sinais intracelulares, que provocam a translocação das vesículas contendo GLUT 4, e finalmente a captação da glicose circulante para o interior da célula (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHÁ-JÚNIOR, 2003).

A insulina modula a homeostase de glicose por meio da redução da produção hepática de glicose, via diminuição da gliconeogênese e glicogenólise, e da ampliação da captação periférica de glicose. Além disso, a insulina estimula a lipogênese no fígado e adipócitos e aumenta a síntese protéica (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002).

A maioria dos indivíduos com diabetes tipo 2 apresenta excesso de peso ou deposição visceral de gordura (SBD, 2011). O índice de massa corporal (IMC) e o tecido adiposo visceral correlacionam-se com marcadores de inflamação sistêmica em indivíduos obesos com diabetes tipo 2. O IMC associa-se fortemente com a proteína-C reativa e interleucina-6, enquanto o tecido adiposo visceral é o principal determinante do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), da molécula de adesão intracelular (ICAM), da proteína quimiotática de monócitos (MCP1) e da molécula de adesão celular vascular (SAM et al. 2009). Os marcadores inflamatórios relacionam-se a disfunções metabólicas de resistência à insulina e a hiperinsulinemia (IOZZO, 2009), envolvidas na patogênese do diabetes tipo 2 (CESARETTI; KOHLMANN JR., 2006).

Do tecido adiposo visceral também derivam ácidos graxos circulantes que em excesso promovem aumento na produção hepática de glicose, triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), e conseqüentemente redução das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e elevação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (ADA, 2011). Estes ácidos graxos também diminuem a função das células β , o *clearance* de insulina e aumentam o estresse oxidativo (IOZZO, 2009). No tecido muscular, a sensibilidade à insulina também é reduzida pelo excesso de ácidos graxos, inibindo a captação de glicose (SBD, 2011).

Em conseqüência da menor captação de glicose, ocorre maior produção de insulina pelo pâncreas para a manutenção das concentrações glicêmicas

normais. Com isso, há aumento nas concentrações circulantes de insulina, que provocarão uma resposta subnormal na captação de glicose pelas células, especialmente nas musculares e gordurosas, caracterizando a resistência à insulina (CESARETTI; KOHLMANN JR., 2006).

Há vários métodos utilizados para avaliar a resistência à insulina. O índice *Homeostasis model assesment* (HOMA) é um desses métodos, que foi validado tendo como referência o *Clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, o qual é considerado, por diversos autores, o padrão ouro para determinação da resistência à insulina (OLIVEIRA; SOUSA; LIMA, 2005; GELONEZE; TAMBASCIA, 2006).

A aplicação clínica do índice HOMA relaciona-se tanto à avaliação do risco de desenvolvimento de diabetes (OLIVEIRA; SOUSA; LIMA, 2005) como no seguimento terapêutico do diabetes tipo 2 (WALLACE, LEVY, MATTHEWS, 2004). Portanto, o índice HOMA é um instrumento útil para avaliar a resistência à insulina (HOMA-IR) e a função da célula β (HOMA- β), por ser um método simples que utiliza apenas a dosagem basal de insulina e glicose (WALLACE, LEVY, MATTHEWS, 2004).

Para indivíduos saudáveis a função das células β é de 100% (MATTHEWS, 1985). Em diabéticos tipo 2, o HOMA- β reduz progressivamente à medida em que a glicemia de jejum aumenta, indicando deficiência de insulina, mesmo com concentrações de insulina superiores às de um indivíduo normal (REAVEN, 2009).

Em relação ao HOMA-IR, vários estudos propuseram pontos de corte para a resistência à insulina, com destaque para os modelos propostos por Stern et al. (2005), recomendados pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2011), e por Gelonese et. al. (2009). Com base nos dados obtidos no *Brazilian Metabolic Syndrome Study*, que avaliou 1203 indivíduos saudáveis, Gelonese et al. (2009) propuseram como ponto de corte para identificação da resistência à insulina valores de HOMA-IR acima de 2,70. Stern et al. (2005), desenvolveram critérios clinicamente viáveis e rotineiros, avaliando 2321 resultados de *clamp*, sendo 2318 indivíduos não-diabéticos, e estabeleceram três modelos para a

definição de resistência à insulina. Dentre estes, um modelo apresentou a maior especificidade, definindo resistência à insulina como: Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 28,9 kg/m²; HOMA-IR maior que 4,65; ou IMC maior que 27,5 kg/m² e HOMA-IR maior que 3,6.

Deste modo, os métodos bioquímicos utilizados como marcadores para a resistência à insulina e função das células β , como o índice HOMA e os métodos antropométricos, como o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência da cintura, são ferramentas importantes para acompanhar o seguimento terapêutico de pacientes com Diabetes *mellitus* tipo 2.

Outro fator associado à resistência à insulina, diz respeito às alterações séricas de minerais. Lima et al. (2005) observaram que 75% dos pacientes com controle glicêmico inadequado, apresentaram hipomagnesemia, indicando correlação inversa entre o controle glicêmico e as concentrações de magnésio. Marreiro (2002) encontrou que suplementação de 30 mg diárias de zinco, durante quatro semanas, melhorou a sensibilidade à insulina de mulheres obesas.

Quando se trata da relação entre os minerais e a resistência à insulina, o destaque tem se dado ao cromo, cuja função primária relaciona-se com a potencialização dos efeitos da insulina. A deficiência de cromo parece provocar quadros de intolerância à glicose (MOUKARZEL, 2009), assim como sua maior disponibilidade aumenta a sensibilidade à insulina (VICENT, 1999) e diminui a concentração de lipoproteínas de baixa densidade na circulação (SHARMA et al., 2011), favorecendo o controle do Diabetes tipo 2. Desse modo, estudos sobre a investigação de possíveis relações entre o *status* de cromo, resistência à insulina, excesso de peso e diabetes tipo 2 são recomendados (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001) a fim de estabelecer medidas dietoterápicas relacionadas à suplementação nutricional ou complementação da dieta com alimentos fonte desse mineral.

1.2 CROMO E SENSIBILIDADE À INSULINA

O cromo (Cr) é um mineral-traço essencial, que ocorre na natureza nas valências de -2 a +6, sendo a forma mais comum o Cr^{+3} e Cr^{+6} (LOURENÇO, 2003). O nome cromo advém da palavra grega *chroma*, que significa “cor”, já que diferentes compostos de cromo são coloridos (SILVA; PEDROZO, 2001).

A biodisponibilidade do cromo em geral é baixa, apresentando valores que não ultrapassam 3%. Vários fatores interferem na absorção do cromo, dos quais se ressaltam como inibidores, o fitato e a maior quantidade de minerais como zinco, ferro e vanádio no intestino e, como estimuladores, os aminoácidos, o oxalato, a vitamina C e o amido (WANG; CEFALU, 2010). O cromo é transportado no sangue pela transferrina e pode competir com a ligação ao ferro e outros minerais (QUARLES JR.; MARCUS; BRUMAGHIM, 2011), podendo prejudicar o transporte de ferro no sangue.

As funções atribuídas ao cromo abrangem principalmente o metabolismo de carboidratos, mas também o metabolismo lipídico, reduzindo a concentração plasmática de colesterol em indivíduos com dislipidemias (KHOSRAVI-BOROUJENI et al., 2011). No que se refere ao metabolismo dos carboidratos, Mertz e Schwarz (1957) identificaram o fator de tolerância à glicose (GTF), um complexo orgânico de baixo peso molecular contendo Cr^{+3} associado a aminoácidos (ácido nicotínico, glicina, ácido glutâmico e cisteína), que estimula a captação de glicose pelas células de tecidos-alvo.

Posteriormente, foi identificada uma substância ligadora de cromo com baixo peso molecular (*Low-molecular weight chromium-binding substance - LMWCr*) participante do mecanismo de amplificação da sinalização celular de insulina, ou seja, um fator colaborador do aumento da sensibilidade de receptores insulínicos na membrana plasmática (VICENT, 1999; CHEN et al. 2011). Este oligopeptídeo possui aspecto tetranuclear que liga quatro íons de Cr^{+3} , que por sua semelhança com a calmodulina em estrutura e função, recebeu o nome de cromodulina, quando ligado aos quatro íons de cromo trivalente. O LMWCr em sua forma livre de minerais é denominado

apocromodulina e encontra-se, predominantemente, no meio intracelular (VICENT, 2000).

Quando ocorre um aumento na glicemia, a insulina é rapidamente secretada para a circulação e liga-se na subunidade alfa de seu receptor, localizada na face externa da membrana plasmática. Assim, ocorre uma alteração conformacional que resulta na autofosforilação dos resíduos de tirosina da subunidade beta, localizada na face interna da membrana. Esta alteração desencadeia uma série de reações de fosforilação em cascata com o objetivo de estimular a translocação dos transportadores de glicose (GLUTs) para a membrana plasmática (CAVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002). Após a insulina ligar-se ao receptor da membrana plasmática, ocorre um estímulo ao movimento do cromo sanguíneo para as células insulino-dependentes, resultando na ligação da apocromodulina ao cromo (FIGURA 1). A cromodulina então se liga ao receptor de insulina, ativando a tirosina-quinase. No entanto, o estímulo à ação da insulina é dependente do conteúdo de cromo na cromodulina (YAMAMOTO; WADA; MANABE, 1989).

Diante da importância do cromo como agente potencializador da sinalização da insulina, pressupõe-se que sua deficiência na dieta possa contribuir para o desenvolvimento do Diabetes tipo 2 (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Em indivíduos não-diabéticos, a excreção de cromo é maior conforme aumenta o grau de resistência à insulina, o que pode levar à deficiência de cromo e possivelmente ao diabetes (BAHIJRI; ALISSA, 2011). Assim, a concentração de cromo sanguíneo pode ser indicativa tanto da ingestão dietética como do estado fisiopatológico. Em indivíduos diabéticos, as concentrações séricas de cromo são significativamente menores que nos grupos de pessoas saudáveis e a hiperglicemia pode levar à diminuição das concentrações séricas de cromo e aumentar sua excreção urinária, piorando o quadro de diabetes (GAMÉZ; SÁENZ; MORALES, 2002).

Dessa forma, a ingestão alimentar de cromo pode contribuir com adequadas concentrações de cromo sérico, favorecendo sua ação biológica. No entanto, apesar de que o cromo está distribuído em diversos tipos de alimentos,

como carnes, queijos, cereais integrais e frutas, a maior parte contribui com menos de 1 a 2 μg por porção (ANDERSON et al. 1992). Ou seja, na maioria dos alimentos, o cromo existe em baixa concentração, dificultando o alcance das recomendações nutricionais, mesmo em dietas balanceadas (ROUSSEL et al., 2007).

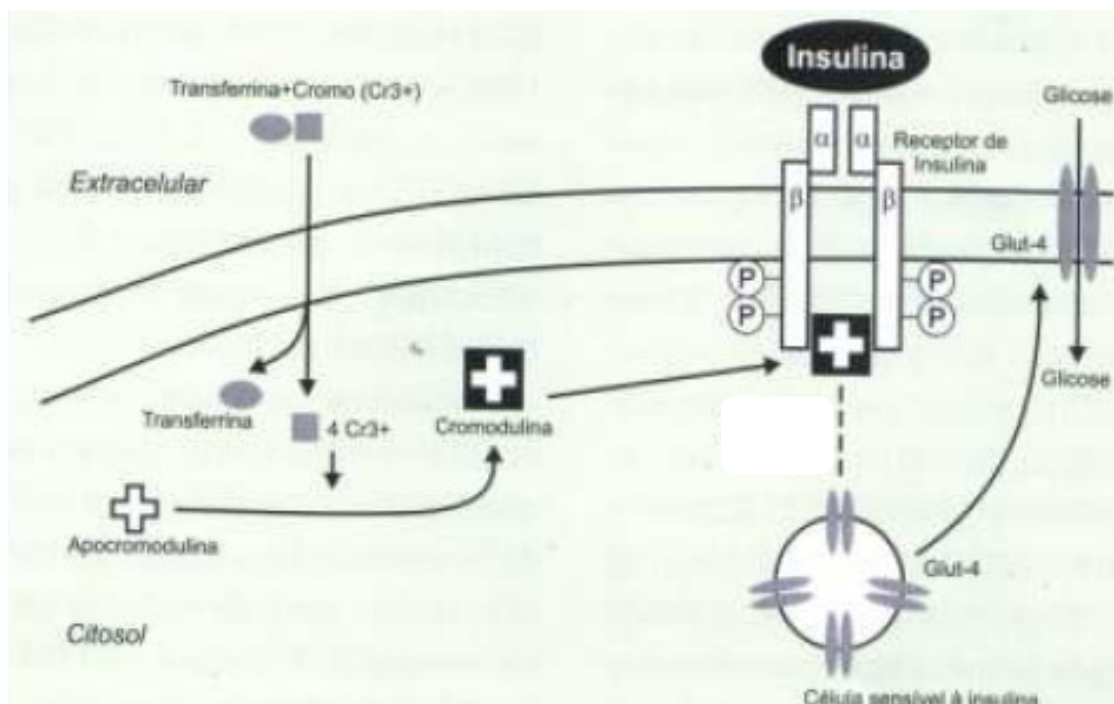


Figura 1. Mecanismo de ação do cromo

Cr³⁺: cromo trivalente; 4Cr³⁺: quatro íons de cromo trivalente; P: fosforilação das tirosinas quinase; α: subunidade α do receptor extracelular da insulina; β: subunidade β do receptor transmembrana da insulina; GLUT-4: transportador de glicose da série 4.

Fonte: Fantinatti et al., (2009)

Os dados sobre o teor de cromo em alimentos são escassos. Assim, há dificuldade de estimar a ingestão dietética recomendada (RDA) para este mineral, apesar de sua reconhecida essencialidade ao organismo humano (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Estas limitações abrangem desde a ausência de dados relativos à quantidade de cromo presente em alimentos às dificuldades de análise desse mineral na maioria dos alimentos, devido a sua

reduzida concentração e a problemas de contaminações ambientais (GOMES; ROGERO; TIRAPEGUI, 2005).

Estima-se que a ingestão diária e segura de cromo em adultos varia entre 50 e 200 μ g/ dia. Contudo a publicação das atuais *Dietary Reference Intakes* (DRI) (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001) trouxe um valor de ingestão adequada (AI) para este mineral de 25 μ g/dia para mulheres e 35 μ g/dia para homens adultos. Alguns estudos relatam sobre a toxicidade do cromo, como falência renal crônica (WASSER; FEDLMAN; D'AGATI, 1997) e estresse oxidativo (BAGCHI et al. 2002). No entanto, a toxicidade do cromo trivalente depende do ligante, ou seja, o picolinato de cromo parece ser mutagênico, devido ao ácido picolínico. Já a niacina ligada ao cromo (nicotinato de cromo) não demonstrou toxicidade (BAGCHI et al. 2002). Contudo, os dados dos estudos sobre toxicidade não são suficientes para o estabelecimento do limite superior tolerável de ingestão (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Ainda assim, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária estabelece como nível seguro, o limite máximo de 1000 μ g/dia de cromo para adultos (BRASIL, 1998).

As formulações com cromo mais comumente utilizadas para investigar o controle glicêmico e a resposta à insulina em indivíduos diabéticos são o cloreto de cromo, picolinato de cromo e nicotinato de cromo (WANG; CEFALU, 2010), sendo o nicotinato de cromo a formulação com melhor biodisponibilidade (BAGCHI et al. 2002). Há também estudos que utilizaram alimentos e complementos alimentares enriquecidos com cromo. Pei et al. (2006) avaliaram o efeito de leite em pó enriquecido com 200 μ g de cloreto de cromo, em estudo duplo-cego placebo controlado em 60 pacientes durante 16 semanas. Estes autores observaram redução significativa na glicemia e insulinemia de jejum, especialmente em pacientes do sexo masculino. Racek et al. (2006) estudaram a influência da levedura enriquecida com 400 μ g de cloreto de cromo na glicemia e insulinemia de 36 pacientes diabéticos por 12 semanas em estudo duplo-cego placebo controlado. A utilização de levedura enriquecida com cromo associou-se com redução significativa na glicemia de jejum comparada com o grupo placebo. Sharma et al. (2011), em estudo cego placebo controlado,

investigaram o efeito de 42 µg de cromo (levedura de cerveja) em 40 indivíduos diabéticos tipo 2 por três meses e observaram redução significativa na glicemia de jejum e na hemoglobina glicada.

Apesar dos efeitos positivos do cromo na glicemia relatados nas pesquisas mencionadas anteriormente, outros estudos não trouxeram resultados semelhantes sobre o uso de cromo em pacientes diabéticos. Kleefstra et al. (2007) avaliaram efeito de 400µg de levedura de cromo em pacientes diabéticos tipo 2 durante seis meses e não observaram evidências de melhora no controle glicêmico. Gunton et al. (2005), após três meses de estudo, não encontraram benefícios no efeito do uso de 800 µg de picolinato de cromo na sensibilidade à insulina e glicemia em indivíduos com intolerância à glicose. Althuis et al. (2002) realizaram uma metanálise com o objetivo de determinar o efeito de dosagens de 200 a 1000µg de picolinato cromo, nicotinato de cromo e cloreto de cromo na resposta glicêmica e insulinêmica de pacientes diabéticos. Os resultados encontrados foram inconclusivos, o que justifica a necessidade da realização de ensaios clínicos, bem caracterizados e em populações de risco, para determinar os efeitos do cromo na glicemia, insulinemia e hemoglobina glicada.

A relação entre cromo e antropometria também é objeto de investigação. Indivíduos com diabetes tipo 2, submetidos ao uso de sulfonilurea/1000µg de picolinato de cromo, avaliados durante três meses, obtiveram atenuação do ganho de peso corporal e do acúmulo de gordura visceral quando comparados com o grupo sulfonilurea/placebo (MARTIN et al., 2006). Pittler, Stevinson e Ernst (2003) avaliaram, em metanálise, as evidências do cromo para a redução ponderal e observaram diferença de 1,1kg no peso corporal de indivíduos com excesso de peso em uso de cromo em comparação com o placebo. Estes autores questionaram a relevância clínica deste efeito, pois em análise de sensibilidade, o resultado obtido foi amplamente dependente de um único estudo. Desse modo, verifica-se que assim como nos estudos sobre cromo e diabetes, os efeitos do cromo sobre a antropometria ainda são controversos.

Na maioria das pesquisas realizadas sobre cromo, diabetes e antropometria foram utilizadas doses medicamentosas deste mineral, ou seja, esquema posológico diário acima de 100% da Ingestão Diária Recomendada (BRASIL, 1998). Essas doses estão de acordo com os níveis de segurança, mas os ensaios clínicos permanecem inconclusivos. Os efeitos da suplementação nutricional com cromo, diabetes e antropometria têm sido pouco estudados. A investigação de doses inferiores às farmacológicas torna-se então uma possibilidade para avaliar o efeito do cromo na sensibilidade à insulina e antropometria, considerando doses mais próximas às necessidades fisiológicas e nutricionais. Desse modo, levanta-se a hipótese de que suplementos de cromo também podem atuar na sensibilidade à insulina e composição corporal, favorecendo o controle glicêmico. Assim, a avaliação da suplementação de cromo na resistência à insulina, nas concentrações de cromo sérico e na antropometria podem ser medidas importantes para o estabelecimento de condutas dietoterápicas relacionadas ao Diabetes tipo 2.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da suplementação com nicotinato de cromo na sensibilidade à insulina e antropometria em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o controle glicêmico, perfil lipídico, *status* de cromo e antropometria dos indivíduos diabéticos tipo 2 antes, durante e após o uso de diferentes doses de nicotinato de cromo;
- Investigar a resistência à insulina mediante a suplementação com diferentes doses de nicotinato de cromo;
- Monitorar a função renal, a hemoglobina, a ingestão energética, a intensidade e gasto energético em atividade física dos indivíduos diabéticos tipo 2 submetidos à suplementação com cromo.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

3.1.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego. O estudo foi conduzido em duas etapas, sendo a primeira com duração de 13 meses para a seleção e inclusão dos pacientes ao estudo (APÊNDICES 1 e 2) e a segunda de três meses de suplementação nutricional com nicotinato de cromo, avaliação bioquímica, antropométrica (APÊNDICE C), atividade física e consumo energético, que constituiu o ensaio clínico propriamente dito.

3.1.2 População, amostra e local do estudo

A população-alvo foi constituída por indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 2, de ambos os sexos e idade entre 30 e 60 anos, que residiam no município de Goiânia - Goiás, na área de abrangência das Unidades de Atenção Básica à Saúde da Família do Distrito Sanitário Leste, cuja população estimada é de 150.662 habitantes (SEPLAM, 2011).

O tamanho total da amostra ($n = 39$) foi calculado por meio do aplicativo Gpower 3.1.2, utilizando-se teste F (Análise de variância multivariada: medidas repetidas, interação intra e entre fatores), considerando nível de significância de 5%, poder de teste de 80 % e tamanho de efeito igual a 0,405. A determinação do tamanho de efeito foi baseada na Convenção de Cohen (1988) para teste F (Análise de Variância). Desse modo, estimou-se 13 participantes para cada grupo.

Na fase de triagem identificou-se 484 indivíduos diabéticos em atendimento no sistema público de saúde da região Leste de Goiânia, Goiás, Brasil. Destes, 102 satisfaziam aos critérios de inclusão e 56 foram localizados

e concordaram em participar do estudo, sendo este quantitativo 43% superior à amostra calculada ($n = 39$), a fim de minimizar as perdas amostrais (FIGURA 1). Quarenta e dois participantes finalizaram o protocolo de estudo (30 mulheres e 12 homens). Um participante apresentou prurido na palma das mãos e foi orientado a descontinuar o estudo (FIGURA 2). Os sintomas desapareceram após a interrupção da intervenção.

O processo de amostragem foi realizado nas seguintes etapas: (1) identificação das Unidades de Atenção Básica à Saúde da Família; (2) reunião com as equipes de saúde da família para apresentação do projeto e identificação dos pacientes diabéticos; (3) triagem de prontuários dos pacientes diabéticos, conforme critérios de inclusão; (4) visita domiciliar com o agente comunitário de saúde para entrevista e alocação dos pacientes diabéticos ao estudo (FIGURA 3).

Os indivíduos identificados em cada Unidade de Atenção Básica à Saúde da Família foram distribuídos nos grupos de intervenção por meio de randomização simples, conforme o quantitativo de participantes de cada Unidade. À medida que houve perda de acompanhamento ou desistência durante o período de intervenção, nova randomização foi realizada nas Unidades seqüentes, de forma a alcançar o tamanho da amostra necessário (FIGURA 2).

Os sujeitos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: índice de massa corporal igual ou superior a 25 kg/m^2 e circunferência da cintura igual ou superior a 88 cm para mulheres e 102 cm para homens. Excluiu-se do estudo pacientes em uso de insulina; complicações crônicas do Diabetes, como nefropatia, retinopatia, cardiopatia e neuropatia; gestantes e nutrizes (FIGURA 2).

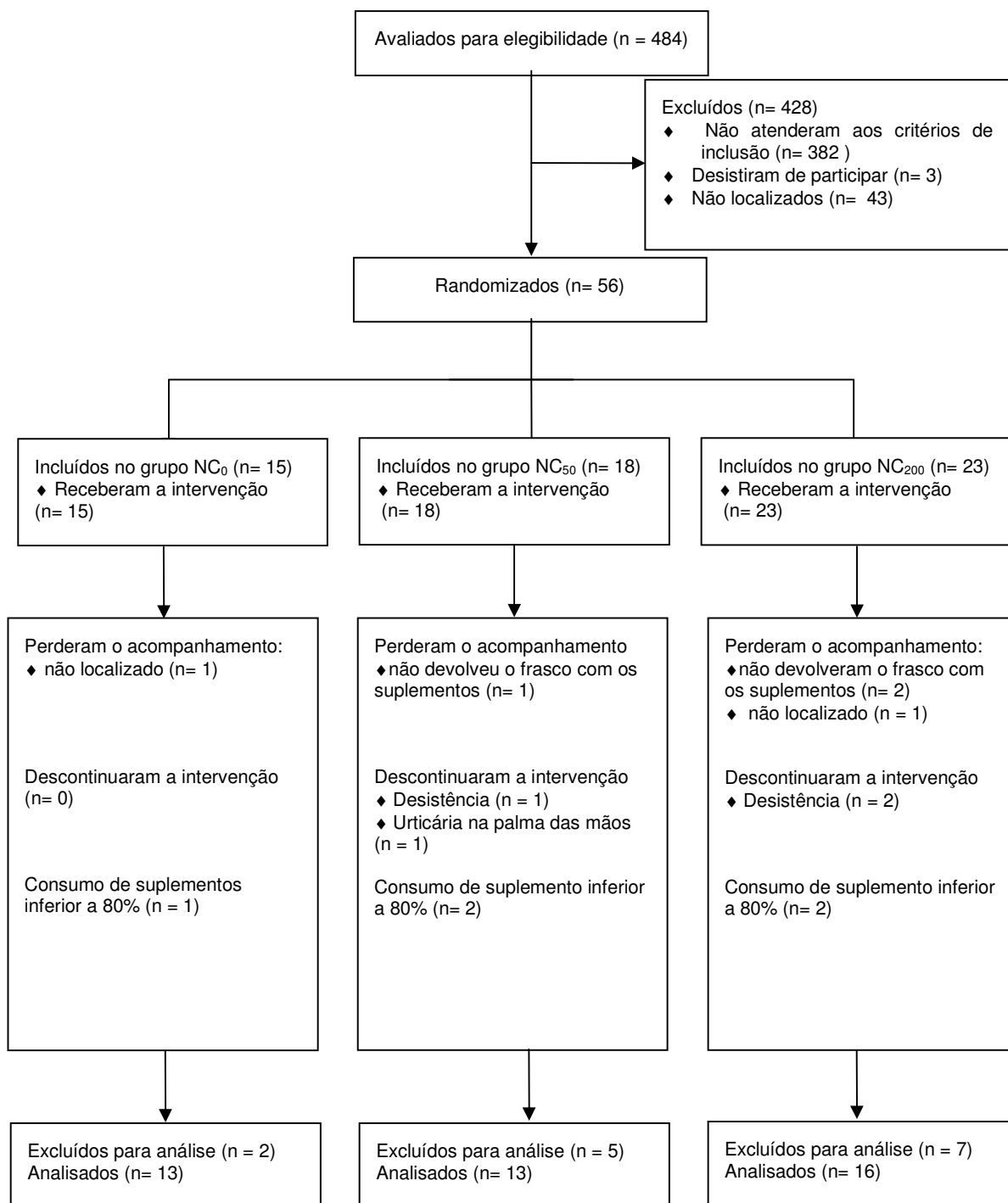


Figura 2. Triagem, randomização e acompanhamento

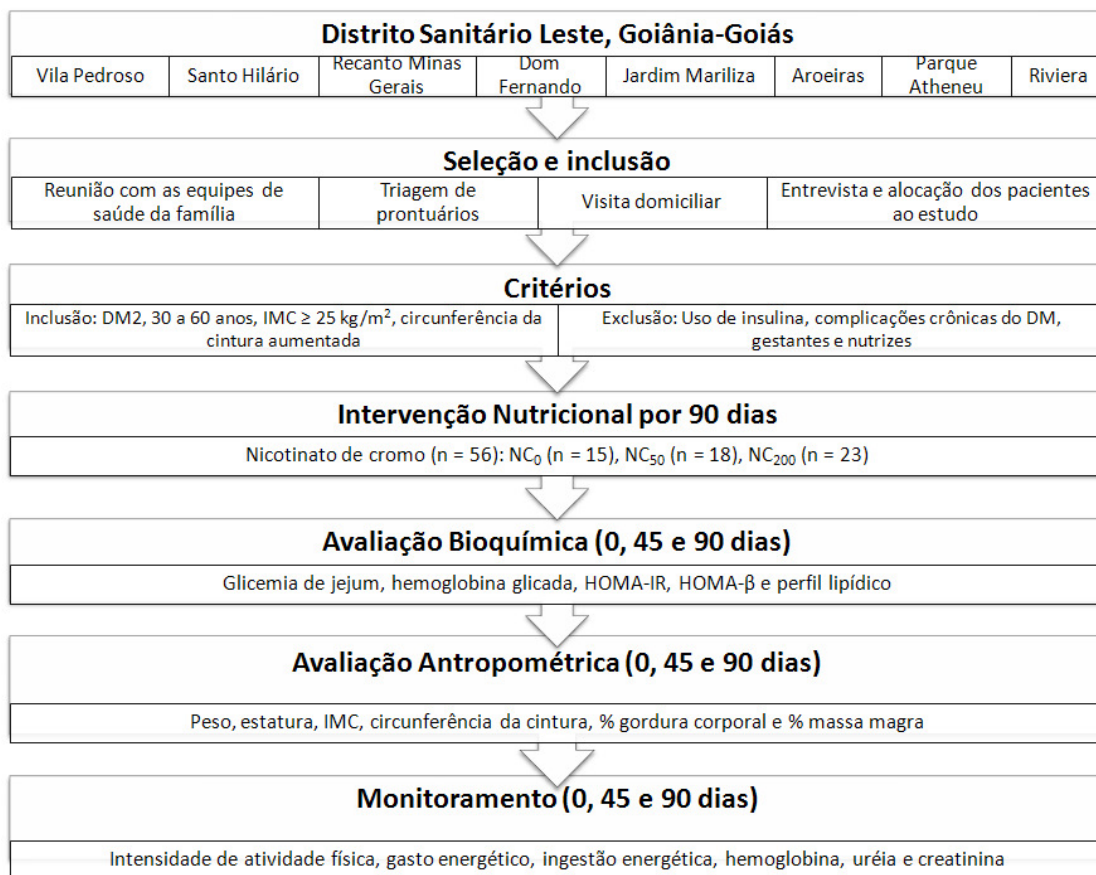


Figura 3. Protocolo de pesquisa

3.1.3 Ensaio Clínico

Os participantes foram randomizados em três grupos, de acordo com a quantidade de nicotinato de cromo a ser ingerida diariamente durante o período experimental: nicotinato de cromo 200 μ g (NC₂₀₀), nicotinato de cromo 50 μ g (NC₅₀) e placebo (NC₀). Os pacientes de cada grupo foram orientados a consumir uma cápsula 30 minutos após o almoço e uma cápsula 30 minutos após o jantar, de modo a não interagir com os medicamentos consumidos no horário das refeições. Cada cápsula continha excipiente padrão (aerosil, amido de milho, celulose microcristalina e estearato de magnésio) e a quantidade de nicotinato de cromo prescrita (100 μ g, 25 μ g ou 0 μ g) para alcançarem a quantidade desejada de nicotinato de cromo a ser ingerida diariamente.

A intervenção teve duração de três meses e a adesão ao estudo foi monitorada por meio de reuniões a cada 45 dias, telefonemas e visitas

domiciliares quinzenais, a fim de estimular a adesão. Os participantes também foram questionados sobre possíveis indisposições, mal-estar ou reações adversas durante a intervenção e orientados a não realizar modificações no estilo de vida durante o estudo. Considerou-se adesão, a utilização dos suplementos prescritos em pelo menos 80% de seu total (AMB/CFM, 2009; ELLIS et al., 2000). Assim, a adesão foi avaliada a cada período de consumo: período 1 (0 a 45 dias) e período 2 (45 a 90 dias).

Durante o ensaio clínico, os pacientes foram submetidos à avaliação bioquímica, antropométrica, mensuração da atividade física e estimativa da ingestão energética. Ao final do estudo, os participantes receberam orientações nutricionais para o tratamento do diabetes.

A rotulagem do suplemento nutricional nicotinato de cromo foi elaborada conforme Modelo de Rotulagem para Produto destinado à Pesquisa Clínica (BRASIL, 2010a) (ANEXO A).

O ensaio clínico foi registrado no *United States National Institutes of Health* (protocolo NCT 1.368.328), instituição recomendada pelo *Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE).

3.1.4 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, e aprovado, protocolo nº 032/2009 (ANEXO B).

Todos os questionamentos e procedimentos terapêuticos adotados foram precedidos de esclarecimento detalhado aos pacientes participantes do estudo, assim como a concordância dos mesmos, pelo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO C).

Aos participantes da pesquisa foi garantida a privacidade e confidencialidade dos dados coletados. O paciente esteve isento das despesas geradas pela participação na pesquisa e pelo uso do suplemento nutricional, que foi financiado por farmácia de manipulação de Goiânia, Goiás. Os exames bioquímicos realizados compunham a rotina de exames para pacientes diabéticos, exceto a dosagem de cromo sanguíneo e cromo urinário, que foi

financiada pelos pesquisadores e a insulinemia de jejum, cuja realização foi autorizada pela Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia - Goiás.

3.2 MÉTODOS

Durante o acompanhamento, todos os participantes foram submetidos a avaliação bioquímica, antropométrica (APÊNDICE C), monitoramento da intensidade das atividades físicas diárias e gasto energético em atividade física (ANEXO D) e ingestão energética (APÊNDICE D).

3.2.1 Avaliação bioquímica

Durante os três meses de intervenção, os participantes submeteram-se a avaliação bioquímica (dosagem de cromo sérico e urinário, glicemia de jejum, insulinemia de jejum, índice *Homeostasis Model Assessment* - HOMA, hemoglobina glicada, perfil lipídico, hemoglobina, uréia e creatinina) nos tempos: inicial (antes) e aos 45 e 90 dias após a intervenção. Todos os exames bioquímicos foram realizados por laboratório credenciado ao Sistema Único de Saúde (SUS), exceto as dosagens de cromo sérico e urinário, cujas amostras foram enviadas para laboratório particular. Os participantes permaneceram em jejum de 8 a 12 horas para a coleta de amostras de sangue e urina.

O equipamento Cobas Miras Plus (Roche *Diagnostics*) e kits reagentes Biosystems foram utilizados para as análises glicemia de jejum (glicose oxidase), hemoglobina glicada (cromatografia de troca iônica), insulinemia de jejum (eletroquimioluminescência), perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicérides: método enzimático colorimétrico; LDL: método Friedman), uréia (uréase colorimétrica) e creatinina (picrato sem precipitante). Para análise de hemoglobina utilizou-se o equipamento ABX Micro Sessenta, kit Horiba ABX. As análises de cromo sérico e de cromo urinário foram realizadas por meio de espectrofotometria de absorção atômica em forno de grafite. No quadro 1 estão apresentados os valores de referência para os exames laboratoriais.

Avaliação da sensibilidade à insulina

A sensibilidade à insulina foi analisada por meio do teste de resistência à insulina utilizando-se as dosagens de glicemia e insulinemia de jejum. Os valores de normalidade para insulinemia são: 2,0 - 25,0 μ UI/mL. O índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), descrito por Matthews et al. (1985), foi calculado por duas maneiras:

- Estimativa da resistência à insulina (HOMA-IR):

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{insulinemia de jejum } (\mu\text{UI/L}) \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)}}{22,5}$$

- Avaliação da capacidade de secreção de insulina pelas células β -pancreáticas (HOMA - β):

$$\text{HOMA - } \beta = \frac{(20 \times \text{insulinemia de jejum [mU/L]})}{(\text{glicemia de jejum [mmol/L]} - 3,5)}$$

Valores de HOMA-IR superiores a 2,70 caracterizaram resistência à insulina, conforme identificado no Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (GELONESE et al., 2009). Para a estimativa da função da célula β (HOMA- β), o valor de referência é de 100% para indivíduos com concentrações glicêmicas normais (MATTHEWS et al., 1985; WALLACE; LEVY; MATTHEWS, 2004).

Quadro 1. Valores de referência para exames laboratoriais.

VALORES DE REFERÊNCIA	INTERPRETAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
Dosagem de cromo sanguíneo		
0,10 a 2,10 µg/L	Normal	SILVA (2003)
Dosagem de cromo urinário		
<5 µg/g creatina	Normal	BRASIL (2010b)
Glicemia de jejum		
<100,00 mg/dL	Normal	
≥ 100,00 e < 126,00 mg/dL	Intolerância à glicose	ADA (2011)
≥ 126,00 mg/dL	Possível diabetes	
Hemoglobina glicada (A1c)		
< 7,00 %	Meta para controle do Diabetes <i>mellitus</i>	ADA (2011)
> 7,00 %	Risco de complicações crônicas	
Perfil lipídico		
<i>Colesterol – LDL</i>		
< 100,00 mg/dL	Meta para indivíduos diabéticos sem doença cardiovascular	
<i>Colesterol – HDL</i>		
Mulheres: > 50,00 mg/dL	Normal	ADA, (2011)
Homens: > 40,00 mg/dL		
<i>Triglicérides</i>		
< 150,00 mg/dL	Normal	
Hemoglobina		
Mulheres: < 12,00 g/L	Anemia	WHO, (2001)
Homens: < 13,00 g/L		
Uréia		
15 a 40 mg/dL	Normal	WHO, (2010a)
Creatinina		
Mulheres: 0,40 a 1,20 mg/dL	Normal	WHO, (2010b)
Homens: 0,70 a 1,40 mg/dL		

ADA: American Diabetes Association; WHO: World Health Organization

3.2.2 Avaliação antropométrica

Peso, estatura e índice de massa corporal

As medidas de peso corporal e estatura foram realizadas de acordo com Gordon, Chumlea e Roche (1988), nos tempos: inicial (antes) e aos 45 e 90 dias após a intervenção. O peso corporal foi registrado em quilogramas, utilizando-se balança, marca Tanita, modelo UM 080, capacidade para 150,00 kg e precisão de 100g. Os pacientes foram avaliados descalços e sem qualquer acessório. Ao subirem na balança, foram posicionados em posição ortostática, com os pés paralelos, braços estendidos ao longo do corpo e cabeça ereta. A estatura foi registrada em metros, utilizando-se estadiômetro portátil Sanny capacidade 1,10 a 2,05m, com precisão de 0,50 cm. Os pacientes permaneceram em posição ortostática e em apnéia respiratória até que o estadiômetro suavemente encostasse à cabeça, sem contudo pressionar.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado, dividindo-se o peso (kg) pelo quadrado da altura (metros). Para a classificação do estado nutricional foram utilizados os pontos de corte sugeridos pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1998), conforme apresentados no quadro 2, sendo que para este ensaio clínico selecionou-se os pacientes com $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

Quadro 2. Classificação do estado nutricional conforme Índice de Massa Corporal

Índice de Massa Corporal (kg/m^2)	Classificação do estado nutricional
$\leq 14,99$	Magreza grau III
15,00 a 16,99	Magreza grau II
17,00 a 18,49	Magreza grau I
18,50 a 24,99	Eutrofia
25,00 a 29,99	Pré-obesidade
30,00 a 34,99	Obesidade grau I
35,00 a 39,99	Obesidade grau II
$\geq 40,00$	Obesidade grau III

Fonte: WHO, 1998

Circunferência da Cintura

A mensuração da circunferência da cintura foi realizada nos tempos inicial (antes) e aos 45 e 90 dias após a intervenção. A medida foi obtida em plano horizontal, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca lateral, com o paciente em posição ortostática (CALLAWAY et al., 1988), utilizando-se fita flexível e inextensível, marca Cardiomed, com precisão de 0,1 cm. No Quadro 3 estão apresentados os pontos de corte em função dos riscos de complicações metabólicas associados à obesidade em relação à circunferência da cintura.

Quadro 3. Riscos de complicações metabólicas associados à obesidade em relação à circunferência da cintura.

Sexo	Circunferência da cintura	
	Aumentada	Muito aumentada
Masculino	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Feminino	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fonte: WHO, (1998)

Avaliação da Composição Corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada nos tempos inicial (antes) e aos 45 e 90 dias após a intervenção, por meio da mensuração do percentual de gordura corporal e de massa magra, utilizando-se o aparelho de Bioimpedância Elétrica Tetrapolar Maltron BF-906, com curso da impedância de 200 - 1000 Ohms, com precisão de $\pm 4 \Omega$ e frequência de 50 Khz.

Para a realização do exame, o paciente posicionou-se em decúbito dorsal com os braços paralelos e separados do corpo e pernas afastadas. As áreas de contato com os eletrodos foram limpas com álcool 70%. No membro superior, posicionou-se o eletrodo emissor próximo à articulação metacarpo-falângea da superfície dorsal da mão direita e o eletrodo detector entre as proeminências distais do rádio e da ulna do punho direito. No membro inferior, o eletrodo emissor foi posicionado distalmente ao arco transversal da superfície superior do pé direito e o eletrodo detector colocado entre os maléolos medial e lateral

do tornozelo direito. Os procedimentos de avaliação foram realizados conforme Heyward e Stolarczyk (2000).

O paciente foi orientado a não praticar atividade física no dia do exame, esvaziar a bexiga 30 minutos antes do exame, não consumir alimentos e bebidas quatro horas antes da realização do exame e não portar objetos metálicos (brincos, pulseiras, relógios) durante o exame (HEYWARD; STOLARCZYK, 2000). Os pacientes portadores de marcapasso e em período menstrual não participaram da avaliação da composição corporal. O exame foi realizado no período matutino, juntamente com a coleta das amostras de sangue e demais avaliações antropométricas.

3.2.3 Estimativa da ingestão energética

Para a estimativa da ingestão energética, realizaram-se sete recordatórios de 24 horas com cada indivíduo, ao início, entre o início e 45 dias e entre 45 dias e 90 dias de intervenção. O instrumento foi aplicado durante as reuniões a cada 45 dias e também por meio de visitas domiciliares quinzenais (APÊNDICE D). Os indivíduos foram interrogados sobre todos os alimentos e bebidas consumidos ao longo do dia anterior, bem como o tamanho das porções dos alimentos em medidas caseiras; nome da preparação e os ingredientes que a compõem; forma de preparação; marca do alimento (FISBERG; MARTINI, SLATER, 2005). Para a realização dos cálculos da ingestão de energia os dados de consumo alimentar foram digitados no Programa Avanutri *on line*.

3.2.4 Monitoramento da intensidade da atividade física e gasto energético em atividade física

Como monitoramento, a intensidade de atividade física, o gasto energético e o indicador de sedentarismo foram avaliados por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) - versão curta, proposto pela Organização Mundial de Saúde e validado no Brasil por Matsudo et al. (2001) (ANEXO D). O IPAQ foi aplicado com cada indivíduo, nos tempos inicial

(0 dia), 45 e 90 dias. A medida da intensidade de atividade física foi computada pelo peso de cada tipo de atividade (volume) pela respectiva energia necessária, definida em múltiplos da taxa metabólica de repouso (MET), para produzir uma pontuação em MET-minutos (Quadro 4).

Quadro 4. Protocolo para variáveis contínuas da versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ)

Tipo de atividade (MET-minutos por semana)	Valores de MET e fórmulas para cômputo dos MET-minutos por semana
Caminhada Moderada	3,3 x minutos de caminhada x dias de caminhada
Vigorosa	4,0 x minutos da atividade de intensidade moderada x dias de atividades moderadas
Total de atividade física	8,0 x minutos de atividade de intensidade vigorosa x dias de atividades vigorosas
	Soma da caminhada, atividade moderada e vigorosa em MET-minutos por semana

IPAQ (2005)

Como a pontuação em MET-minutos é equivalente ao gasto energético para um indivíduo de 60kg, o gasto energético foi obtido por meio da seguinte equação (IPAQ, 2005):

$$\text{Gasto energético (Kcal/dia)} = \text{MET-minutos} \times (\text{peso corporal}/60)$$

Para o indicador de sedentarismo, calculou-se o tempo total sentado por semana de um dia de semana multiplicado por cinco e de um dia de final de semana multiplicado por dois.

3.2.5 Análise estatística

A dupla entrada dos dados foi realizada para checagem de consistências, utilizando-se o programa Epi Info versão 3.5.2. A variabilidade dos dados bioquímicos, antropométricos, ingestão energética e atividade física foi avaliada utilizando-se análise de variância (ANOVA).

Medidas laboratoriais, antropométricas, ingestão energética e atividade física foram avaliadas em três momentos: inicial (anterior ao tratamento) e aos 45 e 90 dias após o tratamento. Para avaliar os efeitos de grupo, da dependência do tempo e a interação desses dois efeitos sobre as medidas

laboratoriais realizou-se análise de variância para medidas repetidas utilizando-se modelo de efeitos mistos com estrutura de covariância simétrica. As medidas laboratoriais, antropométricas, de ingestão energética e de atividade física foram consideradas como variáveis dependentes. Os grupos NC₀, NC₅₀, NC₂₀₀ e o tempo de acompanhamento (0, 45 e 90 dias) foram considerados como variáveis independentes. Análise de resíduo foi realizada para cada medida laboratorial, antropométrica, de ingestão energética e de atividade física e para as variáveis em que os resíduos do modelo não apresentavam distribuição gaussiana (insulinemia de jejum, HOMA-IR, HOMA-β, triglicérides e creatinina) empregou-se transformação logarítmica neperiana.

Para análise da variável cromo sérico empregou-se modelo logístico com equações de estimação generalizadas (HEDEKER; GIBBONS, 2006) que apresenta dois níveis (deficiência e normalidade), medidos em três situações (inicial, aos 45 e aos 90 dias) em três grupos distintos (NC₀, NC₅₀ e NC₂₀₀).

Para avaliação da relação entre glicemia de jejum, cromo sérico e cromo urinário e avaliação da relação entre a resistência à insulina e antropometria, um modelo de regressão de efeitos fixos foi empregado. Considerou-se como variável dependente os valores de glicemia de jejum, medidos nos tempos: inicial, aos 45 e aos 90 dias, nos grupos NC₀, NC₅₀, NC₂₀₀. Valores de cromo sérico e cromo urinário, medidos nos tempos: inicial, aos 45 dias e aos 90 dias e tipo de grupo, foram considerados como efeitos fixos.

Para avaliação da relação entre a resistência à insulina e antropometria, consideraram-se como variáveis dependentes os valores de HOMA-β ou HOMA-IR, medidas nos tempos: inicial, aos 45 e aos 90 dias, nos grupos NC₀, NC₅₀, NC₂₀₀. Valores de peso corporal, índice de massa corporal, circunferência da cintura, % gordura corporal e % massa magra, medidos nos tempos: inicial, aos 45 dias e aos 90 dias e tipo de grupo, foram considerados como efeitos fixos.

Para efeito de análise usou-se um nível de significância de 5 %. Os dados foram analisados pelo aplicativo SAS 9.2.

4 PUBLICAÇÕES

ARTIGO 1 – Nicotinato de cromo não tem efeito na sensibilidade à insulina e perfil lipídico em indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 2

Autores: Marília Mendonça Guimarães; Ana Clara Martins Silva Carvalho; Maria Sebastiana Silva

Revista: *Diabetes Care*

Norma de publicação (ANEXO E)

ARTIGO 2 – Suplementação com nicotinato de cromo não alterou a homeostase glicêmica e a antropometria de indivíduos com Diabetes tipo 2

Autores: Marília Mendonça Guimarães; Ana Clara Martins Silva Carvalho; Maria Sebastiana Silva

Revista: *Nutrition*

Norma de publicação (ANEXO F)

4.1 ARTIGO 1

NICOTINATO DE CROMO NÃO TEM EFEITO NA SENSIBILIDADE À INSULINA E PERFIL LIPÍDICO EM INDIVÍDUOS COM DIABETES *MELLITUS* TIPO 2

CROMO E SENSIBILIDADE À INSULINA

Marília Mendonça Guimarães, Ph. D.^{1,2}; Ana Clara Martins Silva Carvalho, M. D.¹; Maria Sebastiana Silva³, Ph. D.

¹Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás, Brasil

²Docente da Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Goiás

³Docente da Faculdade de Educação Física, Universidade Federal de Goiás.

Autor correspondente: Marília Mendonça Guimarães, Ph. D., Rua 227 Qd. 68, s/n, Setor Leste Universitário, CEP 74.605-080, Goiânia, Goiás, Brasil. Tel. 55 (62) 3209-6270. Fax: 55 (62) 3209-6273. E-mail: marilianutri@fanut.ufg.br

Contagem de palavras do artigo: 3026

Número de tabelas e figuras: 02 tabelas e 02 figuras

OBJETIVO – Investigar o efeito da suplementação de nicotinato de cromo na sensibilidade à insulina, controle glicêmico e perfil lipídico em indivíduos diabéticos tipo 2.

DELINEAMENTO DO ESTUDO E MÉTODOS – Em ensaio clínico duplo-cego, 56 indivíduos diabéticos tipo 2, com IMC ≥ 25 kg/m² e circunferência da cintura aumentada foram randomizados em três grupos: placebo (NC₀), 50µg (NC₅₀) e 200µg (NC₂₀₀) de nicotinato de cromo. O *status* de cromo, sensibilidade à insulina, controle glicêmico e perfil lipídico foram avaliados ao início, aos 45 e 90 dias.

RESULTADOS – A maioria dos indivíduos apresentou, ao início, baixas concentrações de cromo sérico (71,88%), concentrações normais de cromo urinário (80,65%) e resistência à insulina (73,80%). As concentrações de cromo sérico não diferiram entre os grupos ao longo do tempo ($p = 0,2549$). As mudanças nas concentrações de cromo sérico e urinário não se relacionaram às mudanças na glicemia de jejum ($p > 0,05$). Aos 90 dias de intervenção não houve diferença significativa intra-grupos na glicemia de jejum, hemoglobina glicada, HOMA-IR, colesterol total e LDL; houve aumento do HOMA- β ($p = 0,0349$) e do HDL ($p = 0,0425$) no grupo NC₀ e redução dos triglicérides no grupo NC₀ ($p = 0,0177$) e NC₅₀ ($p = 0,0336$).

CONCLUSÕES – A suplementação com 50 e 200 µg não promoveu o controle glicêmico, não aumentou a sensibilidade à insulina e não alterou o perfil lipídico de indivíduos diabéticos.

O cromo é um micronutriente relacionado à resistência à insulina devido a sua ação na potencialização dos efeitos da insulina e na melhora do controle glicêmico e lipídico (1,2). Dentre os mecanismos de ação, o cromo atua na redução do colesterol da membrana plasmática, favorecendo sua fluidez e a regulação da translocação de GLUT4 em indivíduos com hiperglicemia (3,4). O cromo também participa do mecanismo de amplificação da sinalização celular de insulina, por meio da substância ligadora de cromo de baixo peso molecular (LCWCr), favorecendo o aumento da sensibilidade de receptores insulínicos na membrana plasmática (5), beneficiando o controle glicêmico.

Na maioria dos estudos realizados sobre cromo e diabetes são utilizadas doses que variam entre 200 e 1000µg de cromo/dia (6), superiores às recomendações nutricionais (7). Essas doses parecem seguras (8), mas os ensaios clínicos em diabéticos permanecem inconclusivos quanto aos benefícios sobre a glicemia e resposta insulínica (6). Para indivíduos diabéticos, a Organização Mundial de Saúde refere que o uso de 125 a 200µg de cromo/dia, em adição à dieta usual, podem em alguns casos, reverter a intolerância à glicose e melhorar as concentrações circulantes de insulina (9). Assim, vários estudos com indivíduos diabéticos foram delineados com dosagens de cromo superiores às recomendações, visto que a hiperglicemia aumenta a excreção urinária deste mineral e reduz o status de cromo sérico (10). Observa-se que nas *Recommended Allowances Dietary* de 1989 (11), as recomendações para cromo variavam de 50 a 200µg para indivíduos saudáveis. Com a publicação das atuais recomendações nutricionais em 2001, a ingestão adequada (AI) de cromo para indivíduos saudáveis foi estimada em 25 µg/dia para mulheres e 35µg/dia para homens (7), valores inferiores às recomendações anteriores.

A partir dessas recomendações (7) e de estudos inconclusivos com doses superiores a 200 µg/dia para diabéticos (6,12) torna-se importante a realização de estudos com doses suplementares à recomendação nutricional atual (7). Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar o efeito da suplementação de nicotinato de cromo na sensibilidade à insulina, controle glicêmico e perfil lipídico em indivíduos diabéticos tipo 2.

DELINEAMENTO DO ESTUDO E MÉTODOS

Sujeitos

Este estudo trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego com 90 dias de suplementação com nicotinato de cromo. A população-alvo foi constituída por indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2 de ambos os sexos, com idade entre 30 e 60 anos, usuários do sistema público de saúde.

Os sujeitos foram selecionados de dezembro de 2009 a janeiro de 2011, de acordo com os seguintes critérios de inclusão: índice de massa corporal superior a 25 Kg/m² e circunferência da cintura aumentada (homens \geq 102 cm e mulheres \geq 88 cm). Excluiu-se do estudo indivíduos em uso de insulina; complicações crônicas do Diabetes como nefropatia, retinopatia, cardiopatia e neuropatia; gestantes e nutrízes (Figura 1).

Uma amostra de 39 indivíduos foi necessária para obter nível de significância de 5%, poder de teste de 80 % e tamanho de efeito igual a 0,405. A determinação do tamanho de efeito foi baseada em Cohen (13) para teste F (Análise de Variância). Durante o período de triagem identificou-se 484 indivíduos em atendimento no sistema público de saúde da região Leste de Goiânia, Goiás, Brasil. Destes, 102 atendiam aos critérios de inclusão e 56 foram localizados e aceitaram participar do estudo, sendo este quantitativo 43% além da amostra calculada ($n = 39$), a fim de minimizar as perdas amostrais (Figura 1). Quarenta e dois participantes completaram o protocolo de estudo (30 mulheres e 12 homens). Um participante apresentou prurido na palma das mãos e foi orientado a descontinuar o estudo (Figura 1). Os sintomas desapareceram após a interrupção da intervenção.

Os participantes foram randomizados em três grupos, conforme a quantidade de nicotinato de cromo a ser ingerida diariamente durante o período de intervenção: nicotinato de cromo 200 μ g (NC₂₀₀), nicotinato de cromo 50 μ g (NC₅₀) ou placebo (NC₀). Os participantes foram orientados a consumir uma cápsula 30 minutos após o almoço e uma cápsula 30 minutos após o jantar, a fim de não interagir com os medicamentos consumidos no horário das refeições. Cada cápsula possuía excipiente padrão (aerosil, amido de milho, celulose microcristalina e estearato de magnésio) e a quantidade de nicotinato de cromo prescrita (100 μ g, 25 μ g ou 0 μ g)

para alcançarem a quantidade desejada de nicotinato de cromo a ser ingerida diariamente.

A adesão ao estudo foi monitorada por meio de encontros a cada 45 dias, telefonemas e visitas domiciliares quinzenais, a fim de estimular a adesão e verificar se durante o período de suplementação houve indisposição ou mal-estar. Considerou-se adesão, a utilização dos suplementos prescritos em pelo menos 80% de seu total (15). Assim, a adesão foi avaliada a cada período de consumo: período 1 (0 a 45 dias) e período 2 (45 a 90 dias). Os participantes também foram questionados sobre possíveis indisposições, mal-estar ou reações adversas durante a intervenção e orientados a não realizar modificações no estilo de vida e na medicação habitual durante o estudo. Os principais medicamentos utilizados pelos participantes foram os antidiabéticos orais (sulfoniluréia e biguanidas) e os antihipertensivos (diuréticos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina).

O ensaio clínico foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, protocolo nº 032/2009 e registrado no *United States National Institutes of Health*, protocolo NCT 1.368.328.

Análise bioquímica

Para caracterização dos grupos de estudo, foram colhidas informações como peso corporal (kg), estatura (m), circunferência da cintura (cm), idade, escolaridade e duração do diabetes (anos).

Durante os 90 dias de acompanhamento, todos os participantes foram submetidos à avaliação bioquímica. As amostras de sangue e de urina foram coletadas em jejum de 8 a 12 horas nos tempos inicial (0 dia), 45 dias e 90 dias. As análises glicemia de jejum (glicose oxidase), hemoglobina glicada (cromatografia de troca iônica), insulinemia de jejum (eletroquimioluminescência), perfil lipídico (colesterol total, HDL e triglicérides: método enzimático colorimétrico; LDL: método Friedman), uréia (uréase colorimétrica) e creatinina (picrato sem precipitante) foram realizadas no equipamento Cobas Miras Plus (Roche *Diagnostics*) e kits reagentes Biosystems. Para análise de hemoglobina utilizou-se o equipamento ABX Micro Sessenta, kit Horiba ABX.

As análises de cromo sérico e cromo urinário foram realizadas por meio de espectrofotometria de absorção atômica em forno de grafite. Considerou-se como adequada, concentrações séricas de cromo entre 0,10 a 2,10 µg/L (16). Para cromo urinário, valores inferiores a 5 µg/g de creatina foram considerados como normais (17).

A resistência à insulina (HOMA-IR) e a capacidade de secreção de insulina pelas células β-pancreáticas (HOMA-β) foram calculadas conforme Mathews et. al. (18). Valores de HOMA-IR superiores a 2,70 caracterizaram resistência à insulina, conforme identificado no Estudo Brasileiro de Síndrome Metabólica (19). Para a estimativa da função da célula β (HOMA- β), o valor de referência é 100% (18,20).

Análise estatística

Análise de variância para medidas repetidas utilizando-se modelo de efeitos mistos com estrutura de covariância simétrica foi aplicada para avaliar os efeitos de grupo, da dependência do tempo e a interação desses dois efeitos sobre as medidas laboratoriais. As medidas laboratoriais foram consideradas como variáveis dependentes. Os grupos NC₀, NC₅₀, NC₂₀₀ e o tempo de acompanhamento (0, 45 e 90 dias) foram considerados como variáveis independentes. Análise de resíduo foi realizada para cada medida laboratorial e para aquelas variáveis em que os resíduos do modelo não apresentavam distribuição gaussiana empregou-se transformação logarítmica neperiana.

Para análise da variável cromo sérico empregou-se modelo logístico com equações de estimação generalizadas (21) que apresenta dois níveis (deficiência e normalidade), medidos em três situações (inicial, aos 45 dias e aos 90 dias) em três grupos distintos (NC₀, NC₅₀ e NC₂₀₀).

Para estimativa do coeficiente de regressão, um modelo de regressão de efeitos fixos foi empregado. Considerou-se como variável dependente os valores de glicemia de jejum, medidos nos tempos: inicial, aos 45 dias e aos 90 dias, nos grupos NC₀, NC₅₀, NC₂₀₀. Valores de cromo sérico e cromo urinário, medidos nos tempos: inicial, aos 45 dias e aos 90 dias e tipo de grupo, foram considerados como efeitos fixos.

Para efeito de análise usou-se um nível de significância de 5%. Os dados foram analisados pelo aplicativo SAS 9.2.

RESULTADOS

Os participantes foram predominantemente mulheres (71,43%) com idade média de $51,90 \pm 0,93$ anos e com tempo de diagnóstico do diabetes de $5,57 \pm 0,69$ anos. O valor médio do IMC dos participantes foi de $31,69 \pm 0,73$ kg/m² e a circunferência da cintura de $102,38 \pm 1,48$ cm. A maioria dos participantes apresentava resistência à insulina (73,8%) e capacidade de secreção de insulina reduzida (78,57%). As características iniciais por grupo de intervenção estão apresentadas na Tabela 1. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos no início do estudo.

Quanto à utilização dos suplementos de cromo e placebo, a média de adesão entre os participantes analisados (Figura 1) foi de $93,19 \pm 1,48\%$ no grupo NC₀, $91,18\% \pm 1,22$ no grupo NC₅₀ e $93,12 \pm 1,26\%$ no grupo NC₂₀₀. Não foram observadas diferenças significativas quanto à adesão entre os grupos ($p = 0,6430$).

No que se refere ao *status* inicial de cromo, a deficiência de cromo sérico foi encontrada em 55% dos indivíduos do grupo NC₀, 71% do grupo NC₅₀ e 100% do grupo NC₂₀₀. Nenhum indivíduo apresentou excreção urinária de cromo aumentada. As concentrações de cromo sérico não diferiram entre os grupos NC₀, NC₅₀ e NC₂₀₀ ($p = 0,2549$) ao longo do tempo, assim como as mudanças nas concentrações de cromo sérico e cromo urinário não se relacionaram às variações na glicemia de jejum ($p > 0,05$).

As variáveis A1c, glicemia de jejum, insulinemia de jejum, HOMA-IR, colesterol total e LDL-colesterol não apresentaram diferenças significativas intra-grupo durante o período de estudo (Tabela 2). Aos 90 dias de intervenção, houve aumento no Log HOMA- β ($p = 0,0349$) e HDL-colesterol ($p = 0,0425$) nos indivíduos do grupo NC₀ e redução no Log triglicérides nos indivíduos do grupo NC₀ ($p = 0,0177$) e NC₅₀ ($p = 0,0336$).

Após 90 dias de intervenção, observou-se que a diferença do Log HOMA- β médio entre os indivíduos do grupo NC₅₀ e NC₀ foi de -0,58 em relação ao período inicial ($p = 0,0455$) (Tabela 2). Neste mesmo período, a diferença entre o colesterol

total médio entre os indivíduos do grupo NC₂₀₀ e NC₀ foi de 40,13mg/dL (p=0,0446) e entre os indivíduos do grupo NC₅₀ e NC₂₀₀ foi de -43,32mg/dL (p=0,0204) (Tabela 2). Houve também diferença de 0,42 entre o log triglicérides médio dos indivíduos do grupo NC₂₀₀ e NC₀ (p=0,0242) e de -0,35 entre os indivíduos do grupo NC₅₀ e NC₂₀₀ (p=0,0446) (Tabela 2). Na figura 2 está apresentado o percentual de mudança do colesterol total, HDL-colesterol, HOMA-IR e HOMA-β entre os grupos ao longo do tempo.

Quanto ao monitoramento da hemoglobina e da função renal, as mudanças ocorridas durante o período de estudo permaneceram dentro dos níveis adequados (Tabela 2).

CONCLUSÕES

A deficiência de cromo resulta em intolerância à glicose (7), devido ao papel do cromo na potencialização da sensibilidade à insulina (22). Os resultados do presente estudo mostraram deficiência de cromo sérico na maioria dos indivíduos diabéticos. Gosh et al. (23) observaram que as concentrações de cromo sérico em indivíduos diabéticos eram significativamente menores quando comparado aos indivíduos saudáveis, e aumentaram significativamente após 12 semanas de suplementação com 200µg de picolinato de cromo em relação ao placebo. No presente estudo, a intervenção não ocasionou mudanças significativas no cromo sérico entre os grupos suplementados e placebo. Além disso, não foram observadas melhorias na A1c, glicemia de jejum, Log insulinemia de jejum e Log HOMA-IR (Tabela 2).

Cefalu et al. (24) avaliaram o uso de cromo (1000 µg) em uma coorte de indivíduos diabéticos tipo 2 e analisaram as mudanças nos parâmetros metabólicos e fisiológicos, considerando os indivíduos respondentes e não respondentes ao cromo. Estes autores demonstraram que o aumento das concentrações de cromo sérico não foi suficiente para uma resposta no controle glicêmico, assim como o *status* de cromo não diferiu entre respondentes e não-respondentes à suplementação. No entanto, perceberam que indivíduos com glicemia de jejum abaixo de 175 mg/dL e hemoglobina glicada inferior a 8% não apresentaram efeitos consistentes da suplementação com cromo na melhora da glicemia. Confrontando

essas informações com os dados do presente estudo, observa-se que apenas os indivíduos do grupo NC₀ apresentaram no período inicial A1c média de 8% e apenas os indivíduos dos grupos NC₀ e NC₅₀ apresentaram glicemia de jejum média superior a 175 mg/dL (Tabela 2). Desse modo, apesar de não haver diferença significativa entre os grupos ao início do estudo, os valores médios de glicemia de jejum e hemoglobina glicada podem ter interferido nos resultados obtidos após a intervenção.

O acréscimo médio observado na A1c no grupo NC₂₀₀ em comparação ao grupo NC₀ aos 45 dias pode ter sofrido influência do período anterior à suplementação, visto que a hemoglobina glicada reflete a glicemia média do indivíduo referente aos três meses anteriores à data de realização do exame (25).

Os participantes, em sua maioria, iniciaram o estudo com resistência à insulina (HOMA-IR) e baixa capacidade de produção de insulina (HOMA-β). Wallace, Levy e Matthews (18) recomendam que a função das células β não deve ser interpretada na ausência da medida de sensibilidade à insulina, e, portanto, o índice HOMA-IR deve sempre ser relatado juntamente com o índice HOMA-β. No presente estudo, apesar da melhora significativa na capacidade de secreção de insulina no grupo placebo, não houve mudança na resistência à insulina. Já os grupos suplementados não apresentaram mudanças significativas na resistência à insulina e função das células β (Tabela 2) (Figura 2). Desse modo, a suplementação com cromo não promoveu efeitos na sensibilidade à insulina em indivíduos diabéticos. Em relação ao perfil lipídico, houve diferença significativa nas concentrações de colesterol total e triglicérides entre os grupos (Tabela 2), mas a suplementação com cromo também não favoreceu melhora no perfil lipídico de diabéticos.

Os resultados encontrados neste estudo corroboram com alguns estudos anteriores sobre a suplementação de cromo e controle glicêmico. Em ensaio clínico duplo-cego randomizado conduzido na Holanda, o uso de 400 µg de levedura de cromo por seis meses não melhorou o controle glicêmico, perfil lipídico e resistência à insulina em 56 indivíduos diabéticos tipo 2 (12). Gunton et al. (26) não encontraram benefícios na sensibilidade à insulina, glicemia e perfil lipídico em 40 indivíduos com intolerância à glicose após três meses de uso de 800 µg de picolinato de cromo. Analisando estes estudos, observa-se que os participantes possuíam valores iniciais

de A1c (12) e glicemia de jejum (12, 26) relativamente baixos. Resultados inconclusivos sobre a suplementação com cromo e a redução da glicemia e insulina de jejum também foram observados em metanálise realizada por Althuis et al. (6).

Entretanto, há estudos que demonstram benefícios do cromo no controle glicêmico de indivíduos diabéticos tipo 2. Martin et al. (1) verificou que o uso de 1000 µg de picolinato de cromo durante seis meses melhorou significativamente a sensibilidade à insulina e o controle glicêmico. Anderson et al. (27) observou redução na hemoglobina glicada em indivíduos diabéticos após quatro meses de uso de 200 e 1000 µg de picolinato de cromo, sendo que o grupo com 1000 µg apresentou maior redução. Neste mesmo estudo, também foi relatada redução na insulina de jejum em ambos os grupos e na glicemia de jejum do grupo suplementado com 1000 µg. Observa-se em ambos os estudos (1, 27) valores médios iniciais de A1c superiores a 9%. Ainda assim, indivíduos diabéticos com A1c inicial média de 6,8% apresentaram melhoras significativas no controle glicêmico e insulina de jejum com a suplementação com 200 µg de picolinato de cromo após 12 semanas (23).

Sharma et al. (2) investigaram a suplementação com 9g levedura de cerveja (42 µg de cromo) e placebo em 40 indivíduos diabéticos recém-diagnosticados durante três meses e verificou melhora significativa nos níveis de glicemia de jejum, A1c, colesterol total, LDL e triglicérides. A dose de cromo utilizada por Sharma et al. (2) aproxima-se de uma das doses utilizada no presente estudo (50 µg) e das atuais recomendações nutricionais para indivíduos saudáveis (7). Contudo, o presente estudo não obteve resultados benéficos quanto à suplementação com cromo na homeostase glicêmica e perfil lipídico, independente da dose administrada (50 ou 200 µg de nicotinato de cromo). No estudo de Sharma et al. (2) os sujeitos eram recém-diagnosticados com diabetes tipo 2, apresentavam menor índice de massa corporal e concentrações de glicemia de jejum e A1c superiores aos participantes do presente estudo.

Desse modo, observa-se que os efeitos do cromo na homeostase glicêmica e perfil lipídico em diabéticos variam entre os estudos e podem ser atribuídos à seleção dos participantes, à duração do estudo, à forma de cromo utilizada, ao grau de excesso de peso e de intolerância à glicose dos indivíduos (28).

Cefalu et al. (24), em estudo de coorte com indivíduos diabéticos tipo 2 observaram que a resposta clínica ao cromo é mais provável em indivíduos resistentes à insulina e que possuem concentrações mais elevadas de glicemia de jejum e hemoglobina glicada. No presente estudo, a amostra foi composta por indivíduos diabéticos tipo 2, mas não apenas indivíduos com A1c > 7%. Porém, a randomização permitiu a distribuição de forma homogênea dos indivíduos com adequado controle glicêmico entre os grupos. Ainda assim, os valores médios iniciais de A1c podem ter sido uma limitação do estudo.

Quanto ao tempo de intervenção, há estudos com delineamentos cuja duração da intervenção variou entre três e seis meses (1,12). O tempo de intervenção delineado para o presente estudo (90 dias) foi considerado satisfatório para avaliar o efeito do nicotinato de cromo no diabetes, pois a medida da A1c a cada três meses permite acompanhar as modificações metabólicas provenientes da adesão às propostas terapêuticas para o Diabetes tipo 2 (25).

O tamanho de efeito escolhido para o cálculo da amostra pode não ter sido suficiente para detectar diferenças entre os grupos, apesar do alfa de 5% e poder de 80%. Contudo, os resultados encontrados neste estudo corroboram com estudos anteriores sobre o efeito do cromo no controle glicêmico (12,26).

Apesar da reconhecida importância do cromo no controle glicêmico e na potencialização da ação da insulina, a suplementação com 50 e 200 µg de nicotinato de cromo durante 90 dias não melhorou o controle glicêmico, a sensibilidade à insulina e o perfil lipídico de indivíduos diabéticos. Assim, mais estudos são necessários para elucidar os benefícios da suplementação com cromo no diabetes tipo 2.

AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem à Supleforma Farmácia de Manipulação por gentilmente fornecer o nicotinato de cromo para este estudo. A Supleforma Farmácia de Manipulação não influenciou no desenho do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados ou na decisão de submeter o artigo para publicação.

Contribuição das autoras no artigo:

Marília Mendonça Guimarães participou da concepção e desenho do estudo, geração, coleta, montagem, análise e interpretação de dados, elaboração e aprovação da versão final do manuscrito.

Ana Clara Martins Silva Carvalho participou do desenho do estudo, coleta dos dados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

Maria Sebastiana Silva participou da concepção e desenho do estudo, análise e interpretação de dados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

REFERÊNCIAS

- (1) Martin J, Wang QZ, Zang HX, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, Cefalu WT. Chromium Picolinate Supplementation Attenuates Body Weight Gain and Increases Insulin Sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29(8): 1826-38
- (2) 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): 143 - 9
- (3) Chen, G, Liu, P, Pattar, GR, Tackett, L, Bhonagiri, P, Strawbridge, AB, Elmendorf, JS. 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
- (4) Pattara, GR, Tacketta, L., Liua, 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
- (5) Vicent JB. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium binding substance. *J Am Coll Nutr* 1999; 18(1): 6-12
- (6) Althuis MD, Jordan NE, Ludington LA, Wittes JT. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 48-55
- (7) Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: The National Academy Press, 2001
- (8) Anderson RA. Chromium and insulin resistance. *Nutr Res Rev* 2003; 16(2): 267-75

- (9) World Health Organization. Chromium. In: WHO. Trace Elements in Human Nutrition and Health. Geneva: WHO, 1996
- (10) Gamez AA, Saenz RB, Morales EM. El cromo como elemento esencial en los humanos. Rev Costarric de Cienc Med 2002; 23(1,2): 55-68
- (11) Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances (RDA), 10th revised edition, National Academy of Science (NAS), Washington D.C., 1989.
- (12) Kleefstra N, Sebastiaan T, Houweling ST, Bakker SJL, Verhoeven S, Gans ROB, Meyboom De Jong B, Bilo HJG. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 Diabetes in a western population. Diabetes Care 2007; 30(5): 1092-6.
- (13) Cohen J. Statistical Power for the behavioral sciences. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
- (14) Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. BMJ 2010; 340:c869
- (15) Ellis S, Shumaker S, Sieber W, Rand C. Adherence to Pharmacological Interventions: Current Trends and Future Directions. Control Clin Trials 2000; 21(5): 218S-25S.
- (16) Silva CS. Cromo. In: Azevedo FA, Chasin AAM. Metais: Gerenciamento da Toxicidade. 1^a ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2003, p. 35-66.
- (17) Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. Norma reguladora n^o 7. Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional [norma na internet]. [acesso em 27 fev 2010]. Disponível em: http://www.mte.gov.br/legislacao/normas_regulamentaDORAS/nr_07_at.pdf
- (18) Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985; 28(7): 412-9.
- (19) Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFPL, Queiroz EC, Tambascia MA. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). Arq Bras Endocrinol Metabol 2009; 53(2): 281-7
- (20) Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care 2004; 27(6): 1487-95
- (21) Hedeker D, Gibbons RD. Longitudinal Data Analysis. New York: John Wiley, 2006

- (22) Vicent JB. The biochemistry of chromium. *J Nutr* 2000; 130(4): 715-8
- (23) Gosh D, Bhattacharya B, Mukherjee B, Manna B, Sinha M, Chowdhury J, Chowdhury C. Role of chromium supplementation in Indians with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Biochem* 2002; 13(11): 690-7
- (24) Cefalu W, Rood J, Pinsonat P, Qin J, Sereda O, Levitan L, Anderson R, Zhang X, Martin JM, Martin CK, Wang ZQ, Newcomer B. Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59(5): 755-62
- (25) ADA. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(1): S10-S61.
- (26) Gunton JE, Cheung NW, Hitchman R, Hams G, O'sullivan C, Foster-Powell K, Mcelduff A. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 712-3
- (27) Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 1997; 46(11): 1786-91
- (28) Anderson RA. Chromium and polyphenols from cinnamon improve insulin sensitivity. *Proc Nutr Soc* 2008;67(1):48-53.

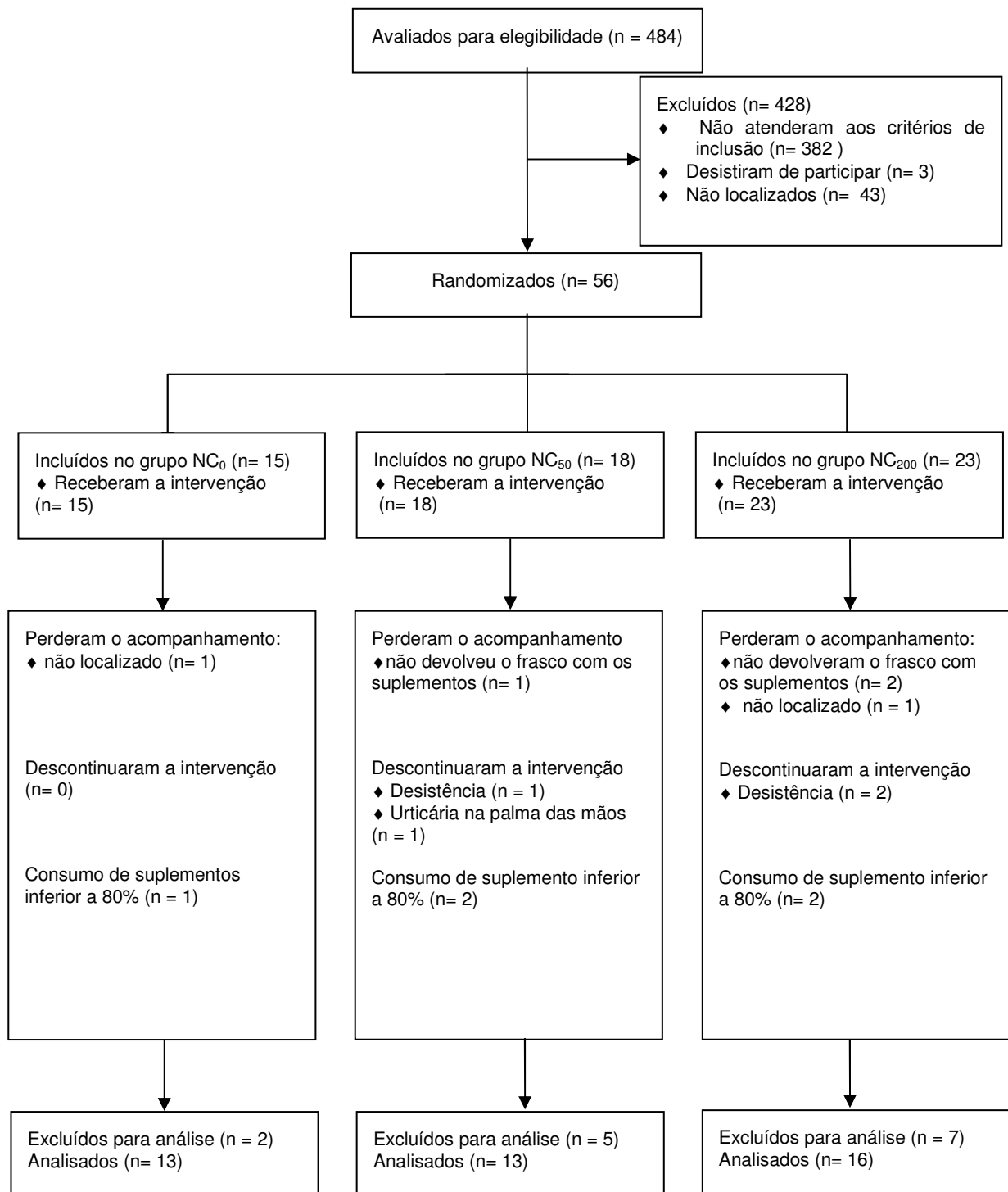


Figura 1. Triagem, randomização e acompanhamento. *Consolidated Standards of Reporting Trials* (14).

Tabela 1. Características iniciais por grupo de intervenção (média±erro-padrão)

	NC ₀ ¹	NC ₅₀ ¹	NC ₂₀₀ ¹	p ²
Sexo				
Feminino	09	10	11	
Masculino	04	03	05	
Idade (anos)	50,47 (1,17)	50,75 (1,80)	51,35 (1,62)	0,9323
Escolaridade (anos)	6,00 (1,77)	6,70 (0,88)	7,85 (0,77)	0,5316
Duração do diabetes (anos)	4,29 (0,69)	5,36 (1,02)	6,87 (1,55)	0,3093
IMC (kg/m ²) ³	29,99 (1,31)	31,66 (1,31)	33,10 (1,18)	0,1399
Circunferência da Cintura (cm)	99,23 (2,73)	103,92 (2,73)	104,63 (2,46)	0,3082
A1c (%) ⁴	8,02(0,36)	7,86 (0,36)	7,20 (0,32)	0,6366
Glicemia de jejum (mg/dL)	189,00 (18,55)	179,31(18,55)	143,06 (16,72)	0,2175
HOMA-IR	5,70 (1,21)	4,85 (1,21)	3,63 (1,18)	0,2001
HOMA-β (%)	46,52 (1,31)	50,40 (1,32)	61,56 (1,28)	0,7251
Colesterol total (mg/dL)	195,46 (13,16)	216,31 (13,16)	185,19 (11,86)	0,2156
HDL (mg/dL)	37,92 (2,95)	42,12 (2,95)	40,51 (2,66)	0,5976
LDL (mg/dL)	105,16 (12,20)	136,26 (11,84)	110,48 (10,67)	0,1454
Triglicérides (mg/dL)	272,12 (1,17)	181,27 (1,17)	162,39 (1,10)	0,2101

¹NC₀ = placebo; NC₅₀ = nicotinato de cromo 50 µg; NC₂₀₀ = nicotinato de cromo 200 µg

²Análise de variância (ANOVA)

³IMC = Índice de Massa Corporal

⁴A1c = hemoglobina glicada

Tabela 2. Mudanças intra e entre grupos após 45 e 90 dias de intervenção

Variável	Grupos ^a					
	NC ₀ (n = 13)	NC ₅₀ (n = 13)	NC ₂₀₀ (n = 16)	NC ₅₀ vs NC ₀	NC ₂₀₀ vs NC ₀	NC ₅₀ vs NC ₂₀₀
A1c (%)						
Linha de Base	8,01 (0,36)	7,86 (0,36)	7,20 (0,32)			
Mudança em 45 dias	-0,41 (0,37)	-0,15 (0,34)	0,59 (0,34)	0,26 (0,50)	1,00 (0,50) ^b	-0,74 (0,48)
Mudança em 90 dias	-0,32 (0,40)	0,03 (0,36)	0,19 (0,31)	0,35 (0,54)	0,51 (0,51)	-0,16 (0,47)
Glicemia de jejum (mg/dL)						
Linha de Base	189,00 (18,55)	179,31 (18,55)	143,06 (16,72)			
Mudança em 45 dias	10,46 (14,87)	-15,69 (13,44)	3,95 (13,49)	-26,16 (20,04)	-6,51 (20,08)	-19,65 (19,04)
Mudança em 90 dias	-15,43 (16,27)	0,24 (14,29)	9,62 (12,40)	15,67 (21,66)	25,05 (20,46)	-9,37 (18,92)
Log Insulinemia de jejum						
Linha de Base	2,58 (0,14)	2,47 (0,15)	2,37 (0,13)			
Mudança em 45 dias	-0,16 (0,16)	-0,23 (0,15)	0,01 (0,15)	-0,07 (0,22)	0,17 (0,22)	-0,24 (0,21)
Mudança em 90 dias	0,11 (0,18)	-0,09 (0,16)	0,13 (0,14)	-0,20 (0,24)	0,02 (0,22)	-0,22 (0,21)
Log HOMA-IR						
Linha de Base	1,74 (0,20)	1,58 (0,19)	1,29 (0,17)			
Mudança em 45 dias	-0,09 (0,20)	-0,31 (0,19)	0,03 (0,19)	-0,23 (0,28)	0,11 (0,28)	-0,34 (0,27)
Mudança em 90 dias	-0,04 (0,22)	-0,12 (0,20)	0,15 (0,17)	-0,07 (0,30)	0,1894 (0,28)	-0,27 (0,27)
Log HOMA-β						
Linha de Base	3,84 (0,27)	3,92 (0,28)	4,12 (0,25)			
Mudança em 45 dias	-0,26 (0,19)	-0,18 (0,18)	-0,18 (0,18)	0,08 (0,26)	0,08 (0,26)	0,00 (0,25)
Mudança em 90 dias	0,46 (0,21) ^c	-0,13 (0,19)	0,08 (0,17)	-0,58 (0,29) ^b	-0,37 (0,27)	-0,21 (0,25)
Colesterol total (mg/dL)						
Linha de Base	195,46 (13,16)	216,31 (13,16)	185,19 (11,86)			
Mudança em 45 dias	4,18 (14,25)	-20,69 (12,95)	6,82 (12,94)	- 24,87 (19,26)	2,64 (19,25)	- 27,51 (18,31)
Mudança em 90 dias	-19,03 (15,53)	-22,22 (13,74)	21,10 (11,94)	-3,20 (20,73)	40,13 (19,59) ^b	- 43,32 (18,20) ^b
HDL (mg/dL)						
Linha de Base	37,92 (2,95)	42,12 (2,95)	40,51 (2,66)			
Mudança em 45 dias	4,43 (3,77)	5,11 (3,45)	0,64 (3,42)	0,68 (5,11)	- 3,79 (5,09)	4,47 (4,86)
Mudança em 90 dias	8,44 (4,08) ^c	5,71 (3,64)	4,63 (3,17)	- 2,73 (5,47)	- 3,81 (5,17)	1,08 (4,83)

Tabela 2. Continuação

Variável	Grupos ^a					
	NC ₀ (n = 13)	NC ₅₀ (n = 13)	NC ₂₀₀ (n = 16)	NC ₅₀ vs NC ₀	NC ₂₀₀ vs NC ₀	NC ₅₀ vs NC ₂₀₀
LDL (mg/dL)						
Linha de Base	105,16 (12,20)	136,26 (11,84)	110,48 (10,67)			
Mudança em 45 dias	12,65 (13,26)	-21,63 (11,65)	2,25 (11,63)	-34,28 (17,65)	- 10,39 (17,64)	-23,88 (16,46)
Mudança em 90 dias	-11,09 (14,08)	-19,03 (12,35)	13,17 (10,74)	- 7,94 (18,72)	24,26 (17,70)	- 32,21 (16,36)
Log triglicérides						
Linha de Base	5,36 (0,11)	5,20 (0,11)	5,09 (0,10)			
Mudança em 45 dias	-0,06 (0,13)	-0,12 (0,12)	0,07 (0,12)	-0,06 (0,18)	0,13 (0,18)	-0,19 (0,17)
Mudança em 90 dias	-0,35 (0,14) ^c	-0,28 (0,13) ^c	0,07 (0,11)	0,07 (0,19)	0,42 (0,18) ^b	-0,35 (0,17) ^b
Hemoglobina (mg/dL)						
Linha de Base	13,97 (0,37)	13,61 (0,36)	13,32 (0,33)			
Mudança em 45 dias	-0,37 (0,32)	-0,06 (0,29)	0,68 (0,29) ^c	0,31 (0,44)	1,05 (0,44) ^b	- 0,74 (0,41)
Mudança em 90 dias	-0,60 (0,37)	-0,02 (0,31)	0,14 (0,27)	0,58 (0,48)	0,73 (0,46)	- 0,15 (0,41)
Uréia (mg/dL)						
Linha de Base	31,31 (2,74)	34,77 (2,74)	30,44 (2,47)			
Mudança em 45 dias	-2,88 (3,12)	-6,08 (2,84) ^c	2,16 (2,84)	- 3,19 (4,22)	5,04 (4,22)	- 8,24 (4,02) ^b
Mudança em 90 dias	4,90 (3,40)	-7,53 (3,01) ^c	-3,28 (2,62)	- 12,43 (4,54) ^b	- 8,19 (4,29)	- 4,25 (3,99)
Log creatinina						
Linha de Base	0,01 (0,08)	-0,10(0,08)	-0,09 (0,07)			
Mudança em 45 dias	-0,24 (0,09) ^c	-0,02 (0,09)	-0,07 (0,09)	0,22 (0,13)	0,17 (0,13)	0,04 (0,12)
Mudança em 90 dias	-0,09 (0,10)	-0,14 (0,09)	-0,21 (0,08) ^c	-0,05 (0,14)	-0,12 (0,13)	0,07 (0,12)

^aOs valores representam média (erro padrão)

^bp < 0,05 para a comparação entre grupos de mudanças da linha de base para os 45 dias e para os 90 dias foram calculados com o uso do modelo de efeitos mistos de análise de variância com medidas repetidas

^cp < 0,05 para a comparação do valor no tempo de seguimento com relação a linha de base dentro do grupo, foi calculado com o uso do modelo de efeitos mistos de análise de variância com medidas repetidas

A1c = hemoglobina glicada

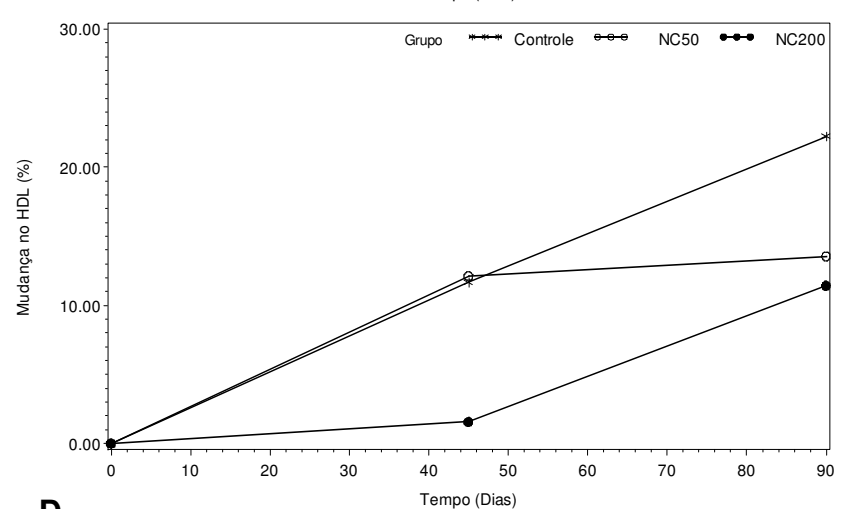
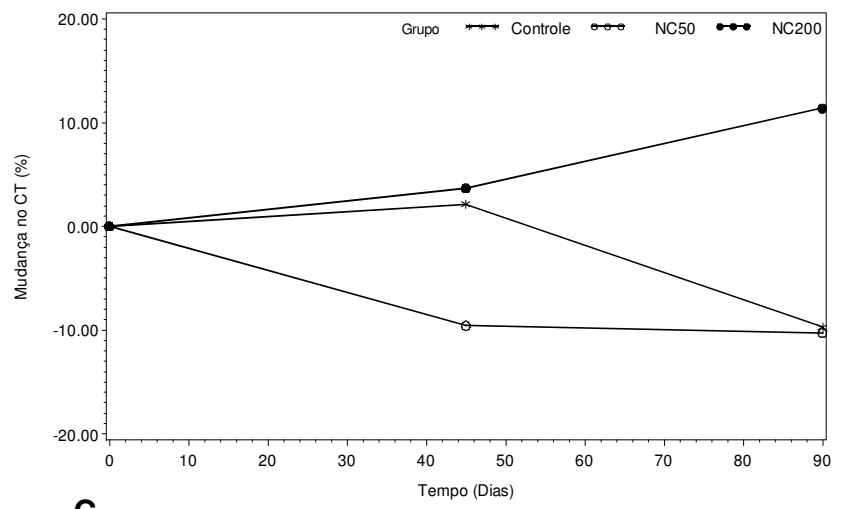
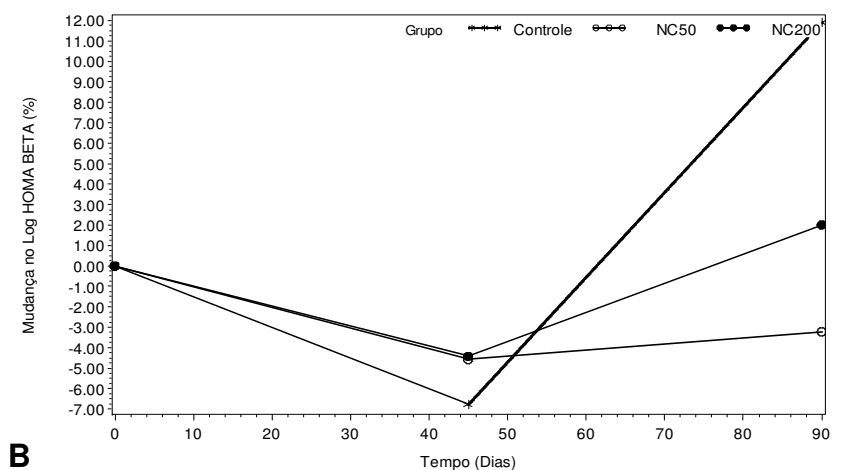
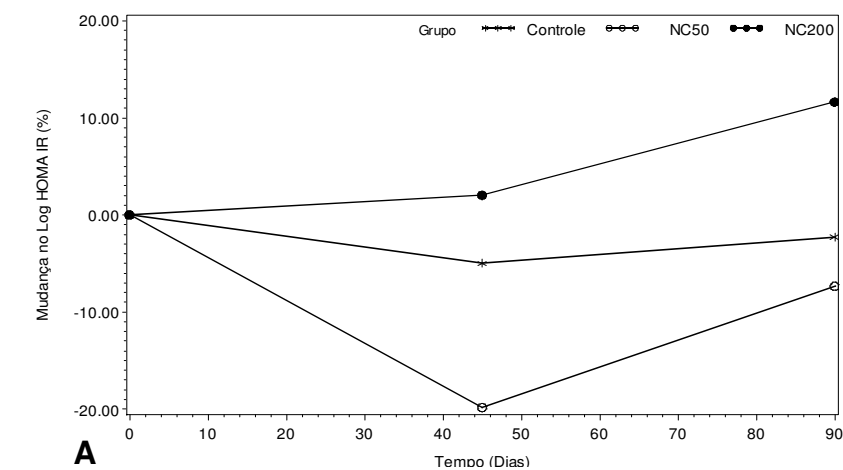


Figura 2. Percentual de mudança na sensibilidade à insulina (A), secreção de insulina (B), colesterol total (C) e HDL (D) durante o período de estudo

4.2 ARTIGO 2

SUPLEMENTAÇÃO COM NICOTINATO DE CROMO NÃO ALTEROU A HOMEOSTASE GLICÊMICA E A ANTROPOMETRIA DE INDIVÍDUOS COM DIABETES TIPO 2

Marília Mendonça Guimarães¹, Ph. D., Ana Clara Martins Silva Carvalho, M. D., Maria Sebastiana Silva, Ph.D.

Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás, Brasil.

¹Autora correspondente. Tel.: 55 (62) 3209-6270 ramal 223. Fax: 55 (62) 3209-6273.

E-mail: marilianutri@fanut.ufg.br

Contribuição das autoras no artigo:

Marília Mendonça Guimarães participou da concepção e desenho do estudo, geração, coleta, montagem, análise e interpretação de dados, elaboração e aprovação da versão final do manuscrito.

Ana Clara Martins Silva Carvalho participou do desenho do estudo, coleta dos dados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

Maria Sebastiana Silva participou da concepção e desenho do estudo, análise e interpretação de dados, revisão e aprovação da versão final do manuscrito.

Contagem de palavras do artigo: 4953 palavras

Número de tabelas e figuras: 04 tabelas e 02 figuras

RESUMO

OBJETIVO – Avaliar o efeito da suplementação com cromo na homeostase glicêmica e antropometria de indivíduos diabéticos tipo 2.

MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO E PROCEDIMENTOS – Cinquenta e seis indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 2, IMC ≥ 25 kg/m² e circunferência da cintura aumentada foram randomizados em ensaio clínico duplo-cego em três grupos: placebo (NC₀), 50µg (NC₅₀) e 200µg (NC₂₀₀) de nicotinato de cromo. A sensibilidade à insulina, função das células β , antropometria e intensidade de atividade física foram avaliadas ao início, aos 45 e 90 dias. A ingestão energética foi avaliada ao início, entre o início e 45 dias e entre 45 e 90 dias de estudo.

RESULTADOS – Não houve diferença intra e entre grupos para HOMA-IR, circunferência da cintura, % gordura corporal, % massa magra e ingestão energética total durante o ensaio clínico ($p > 0,05$). Houve aumento no HOMA- β no grupo NC₀ ($p = 0,0349$) e redução de 1,08 kg no grupo NC₅₀ ($p = 0,0048$) aos 90 dias. Não se observou diferença na intensidade de atividade física intra-grupo e na comparação entre os grupos suplementados (NC₅₀ e NC₂₀₀) e placebo (NC₀) ($p > 0,05$) aos 90 dias. Houve aumento no gasto energético em atividade física aos 90 dias ($p = 0,0371$) de intervenção nos indivíduos do grupo NC₅₀. Quanto à ingestão energética total, não houve diferença intra e entre grupos no decorrer do estudo ($p > 0,05$).

CONCLUSÃO – A suplementação com 50 µg e 200 µg de nicotinato de cromo durante 90 dias não promoveu melhorias na homeostase glicêmica e antropometria em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Palavras-chave: ensaio clínico, cromo, resistência à insulina, peso corporal, diabetes *mellitus* tipo 2

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina é uma condição em que concentrações fisiológicas de insulina provocam resposta subnormal na captação de glicose pelas células, implicando em menor captação de glicose e maior produção de insulina pelas células β do pâncreas para a manutenção das concentrações glicêmicas normais¹.

A resistência à insulina pode ser analisada pelo modelo de avaliação homeostática (HOMA) a partir das concentrações de glicemia e insulinemia de jejum. Este modelo analisa longitudinalmente mudanças na função das células β e resistência à insulina em indivíduos com diabetes, e também avalia os efeitos do tratamento². Além do índice HOMA, os métodos antropométricos como o peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura são ferramentas importantes para o seguimento terapêutico no Diabetes *mellitus* tipo 2³.

A perda de peso é objetivo terapêutico para indivíduos diabéticos, em função dos efeitos da obesidade na resistência à insulina⁴. A atividade física e as intervenções dietéticas estão incluídas na terapêutica do diabetes, constituindo-se como estratégias para o controle ponderal e glicêmico, por meio de recomendações referentes à prática de exercícios físicos aeróbios, ao balanço energético e redução da ingestão de carboidratos e lipídeos⁴. Há também estudos que investigam o papel dos micronutrientes, como o cromo, no tratamento do diabetes. Devido à função do cromo como componente central do fator de tolerância à glicose, intervenções dietéticas com cromo têm sido utilizadas para investigar a melhora na sensibilidade à insulina e na inibição do ganho de peso⁵. Entretanto, os benefícios da suplementação com cromo em indivíduos com diabetes ou obesidade não foram conclusivamente demonstrados⁶.

Diante destes fatos, este estudo se propõe a avaliar o efeito da suplementação com cromo na homeostase glicêmica e na antropometria de indivíduos diabéticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, protocolo nº 032/2009 e registrado no *United States National Institutes of Health*, protocolo NCT 1.368.328.

Sujeitos

O ensaio clínico duplo-cego foi conduzido com indivíduos diabéticos tipo 2 de ambos os sexos, com idade entre 30 e 60 anos. A seleção dos sujeitos ocorreu entre dezembro de 2009 e janeiro de 2011, conforme os critérios de inclusão: índice de massa corporal superior a 25 Kg/m² e circunferência da cintura aumentada (homens ≥ 102 cm e mulheres ≥ 88 cm). Excluíram-se indivíduos em uso de insulina; com complicações crônicas do Diabetes; gestantes e nutrizes. O estudo teve duração de 90 dias de suplementação com nicotinato de cromo, avaliação bioquímica, antropométrica, mensuração da atividade física e estimativa do consumo energético.

Uma amostra de 39 sujeitos foi necessária para alcançar poder de teste de 80%, alfa de 5% e tamanho de efeito igual a 0,405. A determinação do tamanho de efeito baseou-se em Cohen⁸ para teste F (Análise de Variância). Na fase de triagem foram identificados 484 indivíduos diabéticos atendidos no sistema público de saúde da região Leste de Goiânia, Goiás, Brasil, dos quais 102 atendiam aos critérios de inclusão e 56 foram convidados a participar do estudo, sendo 17 além da amostra necessária (n = 39), a fim de compensar as possíveis perdas amostrais. Quarenta e dois participantes completaram o protocolo de estudo (30 mulheres e 12 homens). Um participante foi orientado a descontinuar o estudo, por apresentar prurido na palma das mãos (Figura 1). Os sintomas desapareceram após a interrupção da intervenção.

Os participantes foram randomizados em três grupos e suplementados diariamente com 200 µg de nicotinato de cromo (NC₂₀₀), 50 µg, de nicotinato de cromo (NC₅₀) ou placebo (NC₀). Os participantes foram orientados a consumir uma cápsula 30 minutos após o almoço e uma cápsula 30 minutos após o jantar, a fim de não interagir com os medicamentos consumidos no horário das refeições. Para alcançar a quantidade desejada de nicotinato de cromo ingerida, cada cápsula

continha 100µg, 25 µg ou 0 µg de nicotinato de cromo, além de excipiente padrão (aerosil, amido de milho, celulose microcristalina e estearato de magnésio).

A adesão ao estudo foi avaliada a cada período de consumo: 0 a 45 dias e 45 a 90 dias. Considerou-se adesão a utilização dos suplementos prescritos em pelo menos 80% de seu total⁹. Durante a intervenção, os indivíduos foram questionados sobre possíveis indisposições ou reações adversas e orientados a não realizar modificações no estilo de vida. Os principais medicamentos utilizados pelos participantes foram os antidiabéticos orais (biguanidas e sulfoniluréia) e os antihipertensivos (inibidores da enzima conversora de angiotensina, diuréticos e betabloqueadores).

Para caracterização dos grupos de estudo, foram colhidas informações como idade e duração do diabetes (anos). As análises bioquímicas, antropométricas, ingestão energética e atividade física foram realizadas nos tempos inicial (0 dia), 45 e 90 dias.

Análises bioquímicas

Os indivíduos foram submetidos aos exames bioquímicos glicemia de jejum (glicose oxidase), insulinemia de jejum (eletroquimioluminescência), hemoglobina glicada - A1c (cromatografia de troca iônica) e análise da sensibilidade à insulina por meio do índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA). A resistência à insulina (HOMA-IR) e a função das células β-pancreáticas (HOMA-β) foram calculadas conforme Mathews et al¹⁰. O ponto de corte para HOMA-IR foi de 2,70¹¹. Para HOMA- β, o valor de referência é 100%^{2,10}. As análises foram realizadas no equipamento Cobas Miras Plus (Roche *Diagnostics*) e kits reagentes Biosystems. As amostras de sangue foram coletadas em jejum de oito a doze horas.

Avaliação antropométrica e de atividade física

As medidas de peso corporal e estatura foram realizadas conforme Gordon, Chumlea e Roche¹² e o estado nutricional classificado por meio do Índice de Massa Corporal, utilizando-se os pontos de corte sugeridos pela Organização Mundial de Saúde¹³. A mensuração da circunferência da cintura foi realizada conforme Callaway et al.¹⁴, para avaliação do risco de complicações metabólicas associados à

obesidade central¹³. Para estimativa da composição corporal utilizou-se Bioimpedância Elétrica Tetrapolar Maltron BF-906.

Como monitoramento, a intensidade da atividade física, o gasto energético em atividade física e o indicador de sedentarismo foram avaliados por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) – versão curta¹⁵. A intensidade de atividade física foi computada pelo peso de cada tipo de atividade pela respectiva energia necessária, definida em múltiplos da taxa metabólica de repouso (MET), para produzir pontuação em MET-minutos¹⁵. O gasto energético foi obtido por meio da equação¹⁵:

$$\text{Gasto energético (Kcal/dia)} = \text{MET-minutos} \times (\text{peso corporal}/60)$$

Para o indicador de sedentarismo, calculou-se o tempo total sentado por semana de um dia de semana multiplicado por cinco e de um dia de final de semana multiplicado por dois¹⁵.

Estimativa da ingestão energética

Realizaram-se sete recordatórios de 24 horas com cada indivíduo, sendo um ao início, três entre o início e 45 dias e três entre 45 e 90 dias de intervenção. O indivíduo foi interrogado sobre todos os alimentos e bebidas consumidos no dia anterior, tamanho das porções dos alimentos em medidas caseiras; nome da preparação e ingredientes que a compõem; forma de preparação e marca do alimento¹⁶. O instrumento foi aplicado durante as reuniões com o grupo de participantes e por meio de visita domiciliar. Os dados foram analisados no Programa Avanutri *on line*.

Análise estatística

Análise de variância para medidas repetidas utilizando-se modelo de efeitos mistos com estrutura de covariância simétrica foi aplicada para avaliar os efeitos de grupo, da dependência do tempo e a interação desses dois efeitos sobre as medidas laboratoriais, antropométricas, de atividade física e ingestão energética. Análise de resíduo foi realizada para cada medida laboratorial, antropométrica, de atividade física e ingestão energética. Para aquelas variáveis em que os resíduos do modelo

não apresentavam distribuição gaussiana empregou-se transformação logarítmica neperiana.

Para estimativa do coeficiente de regressão, foi empregado modelo de regressão de efeitos fixos. Considerou-se como variável dependente os valores de HOMA- β ou HOMA-IR, medidos nos tempos: inicial, aos 45 e 90 dias, nos grupos NC₀, NC₅₀, NC₂₀₀. Valores de peso corporal, IMC, circunferência da cintura, % gordura corporal e % massa magra, medidos nos tempos: inicial, aos 45 e 90 dias e o tipo de grupo, foram considerados como efeitos fixos.

Para efeito de análise usou-se nível de significância de 5%. Os dados foram analisados pelo aplicativo SAS 9.2.

RESULTADOS

Dentre os participantes, o tempo médio de duração do diabetes foi de $5,57 \pm 0,69$ anos e a idade média de $51,90 \pm 0,93$ anos. Não foram observadas diferenças entre os grupos ao início do estudo (Tabela 1). A média de adesão ao consumo dos suplementos de cromo e placebo foi de $93,19 \pm 1,48\%$ no grupo NC₀, $91,18\% \pm 1,22\%$ no grupo NC₅₀ e $93,12 \pm 1,26\%$ no grupo NC₂₀₀. Não houve diferença quanto ao consumo de suplementos entre os grupos ($p = 0,6430$).

No que se refere à homeostase glicêmica, não foram observadas diferenças significativas intra e entre grupos para HOMA-IR, durante a suplementação com nicotinato de cromo (Figura 2). Observou-se aumento do HOMA- β no grupo NC₀ ($p = 0,0349$) aos 90 dias (Figura 2). Na comparação entre grupos, houve diferença entre o HOMA- β médio dos indivíduos dos grupos NC₅₀ e NC₀ aos 90 dias de intervenção em relação ao período inicial ($p = 0,0455$), ou seja, redução de $3,32\%$ no grupo NC₅₀ em comparação ao aumento de $11,98\%$ nos indivíduos do grupo NC₀ (Figura 2).

Quanto ao peso corporal, notou-se no grupo NC₅₀ redução de $1,08$ kg aos 90 dias de intervenção em relação ao período inicial ($p = 0,0048$). Neste mesmo período, houve redução do peso corporal médio entre os indivíduos do grupo NC₅₀ em comparação aos indivíduos do grupo NC₂₀₀ ($p = 0,0023$), ou seja, decréscimo médio de $1,08$ kg no grupo NC₅₀ quando comparado ao aumento médio de $0,50$ kg nos indivíduos do grupo NC₂₀₀. Aos 90 dias, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos suplementados e placebo. Aos 45 dias, houve aumento de $0,34$ kg no peso corporal médio dos indivíduos do grupo NC₂₀₀ quando comparado com decréscimo médio de $0,79$ kg nos indivíduos do grupo NC₀ ($p = 0,0394$). Quanto ao índice de massa corporal, houve redução de $0,56 \pm 0,27$ kg/m² no grupo NC₀ aos 45 dias em relação ao período inicial ($p = 0,0419$). No que se refere à circunferência da cintura, % de gordura corporal e % massa magra, não foram observadas diferenças significativas intra e entre grupos (Tabela 2).

Considerando o efeito da intervenção, observou-se nos indivíduos do grupo NC₀ que para cada aumento de 1 kg no peso corporal houve aumento de $63,15 \pm 23,41\%$ no HOMA- β ($p = 0,0158$). No efeito da intervenção versus tempo, a relação entre peso corporal e HOMA- β não variou para os grupos NC₀ ($p = 0,7960$), NC₅₀ ($p = 0,5399$) e NC₂₀₀ ($p = 0,5982$) (Tabela 3).

Na análise do efeito da intervenção, observou-se que nos grupos NC₀ e NC₅₀, as mudanças na circunferência da cintura não estão relacionadas às mudanças no HOMA-IR ($p = 0,9958$ e $p = 0,5754$, respectivamente). Nos indivíduos do grupo NC₂₀₀, para cada aumento de 1 cm na circunferência da cintura houve aumento de $1,41 \pm 0,49$ no HOMA-IR ($p = 0,0080$) e de $14,41 \pm 4,66\%$ no HOMA- β ($p = 0,0050$). Contudo, na interação intervenção e tempo, não se verificou variação na relação entre a circunferência da cintura, HOMA-IR e HOMA- β ($p = 0,3053$ e $p = 0,6609$, respectivamente) (Tabela 3).

Ao início do estudo, a maioria (67,57%) dos indivíduos apresentava nível semanal de atividade física vigoroso, 8,11% moderado e 24,32% baixo. Não foram observadas diferenças significativas na intensidade de atividade física intra-grupo ao longo do tempo de intervenção. Aos 90 dias, observou-se redução na intensidade de atividade física no grupo NC₂₀₀ quando comparado ao grupo NC₅₀ ($p = 0,0210$), ou seja, decréscimo de 1018,33 METs no grupo NC₂₀₀ (redução de 37,34% em relação a linha de base, $p = 0,1711$), quando comparado com aumento de 1618,67 METs no grupo NC₅₀ (aumento de 56,82 % em relação a linha de base, $p = 0,0571$). Não houve diferença significativa na comparação entre os grupos suplementados e placebo (Tabela 4).

Os indivíduos dos grupos NC₅₀ apresentaram aumento no gasto energético em atividade física aos 45 ($p = 0,0311$) e 90 dias ($p = 0,0371$), enquanto os indivíduos do grupo NC₂₀₀ ($p = 0,0321$) apresentaram aumento no gasto energético em atividade física apenas aos 45 dias (Tabela 4). Na comparação entre grupos aos 90 dias, houve redução no gasto energético médio do grupo NC₂₀₀ quando comparado ao grupo NC₅₀ ($p = 0,0376$), mas não houve diferença na comparação entre os grupos suplementados e o placebo. No indicador de sedentarismo, notou-se redução de $892,45 \pm 386,44$ minutos no tempo total sentado por semana nos indivíduos do grupo NC₅₀ aos 45 dias em relação ao inicial ($p = 0,0247$). No que se refere à ingestão energética total, não houve diferenças significativas intra e entre grupos no decorrer do estudo (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Neste estudo, não foram observadas melhorias na homeostase glicêmica (HOMA-IR e HOMA- β) com a suplementação com nicotinato de cromo (Figura 2). Os indivíduos do grupo NC₅₀ obtiveram modesta, mas significativa redução ponderal aos 90 dias de intervenção (Tabela 2). Um decréscimo de 5% no peso corporal está associado com a diminuição da resistência à insulina e melhora no controle glicêmico¹⁷. No presente estudo, a redução ponderal observada no grupo NC₅₀ alcançou apenas 1,33%, não provocando mudanças na resistência à insulina e na função das células β (Tabela 3).

No efeito da intervenção, observou-se relação significativa entre o aumento de peso corporal e da função das células β apenas nos indivíduos do grupo NC₀ (Tabela 3). Desse modo, em relação ao aumento de peso corporal, a suplementação com cromo não afetou a função das células β e a resistência à insulina (Tabela 3). Embora o cromo esteja relacionado à potencialização da sensibilidade à insulina¹⁸, neste estudo não foi possível observar resultados benéficos quanto à suplementação com cromo e homeostase glicêmica (Figura 2) e relação entre peso corporal e resistência à insulina (Tabela 3). No efeito da intervenção, o grupo suplementado com 200 μ g de cromo apresentou aumento na resistência à insulina ($p = 0,0080$) e na função da célula β ($p = 0,0050$) com o aumento da circunferência da cintura (Tabela 3), reforçando que a suplementação com 200 μ g não favoreceu a sensibilidade à insulina ($p > 0,05$) (Figura 2).

Os indicadores antropométricos podem influenciar a resistência à insulina¹⁹. Em ensaios clínicos, diferenças no ganho de peso entre os grupos, placebo e suplementado com cromo, fornecem fator de confusão na interpretação dos dados de sensibilidade à insulina²⁰. Desse modo, a análise das mudanças nas variáveis antropométricas associadas às mudanças em HOMA-IR e HOMA- β tornam-se fundamentais para a compreensão do efeito do cromo em indivíduos diabéticos. Além disso, a função das células β não deve ser interpretada na ausência da medida de sensibilidade à insulina, e, portanto, o índice HOMA-IR deve sempre ser relatado juntamente com o índice HOMA- β ².

Técnicas mais precisas de avaliação da composição corporal, como a absorciometria dupla de raios-X (DEXA), da sensibilidade à insulina, como o *clamp*

hiperinsulinêmico-euglicêmico, e da mensuração da atividade física, como acelerômetro e pedômetro, também favorecem melhor avaliação dos efeitos da suplementação com cromo em diabéticos. No entanto, mesmo com métodos precisos, ainda não há evidências para a recomendação do uso do cromo para a redução de peso e de gordura corporal, independente da presença ou ausência da sensibilidade à insulina²¹. No presente estudo, embora não tenha utilizado técnicas padrão ouro, também não foi observada melhora significativa na composição corporal (Tabela 2) e relação desta com a resistência à insulina e função das células β (Tabela 3).

Os indivíduos do grupo NC₅₀ reduziram peso corporal, mas não se observou mudanças na composição corporal (Tabela 2), como preservação ou aumento da massa magra e diminuição de gordura corporal, que possibilitem esclarecer os benefícios da suplementação com cromo na antropometria de indivíduos diabéticos. Além disso, a redução ponderal observada neste grupo pode estar relacionada ao aumento no gasto energético diário em atividade física observado durante o período de intervenção (Tabela 4). Os grupos NC₀, NC₅₀ e NC₂₀₀ não alteraram a intensidade de atividade física durante o período de estudo e não houve diferença na comparação entre os grupos suplementados e placebo, mas apenas entre os grupos suplementados. Os grupos também não alteraram a ingestão de energia (Tabela 4). Desse modo, a perda ponderal observada nos indivíduos do grupo NC₅₀ ($p = 0,0048$) não foi influenciada pela intensidade de atividade física e ingestão de energia, mas sim pelo maior gasto energético em atividade física.

Estudos com indivíduos diabéticos também não encontraram efeito do uso de 1000 μ g de picolinato de cromo no peso corporal e distribuição de gordura corporal após 24 semanas de intervenção²²; 800 μ g de picolinato de cromo na circunferência da cintura e IMC após três meses de intervenção²³; 400 μ g de levedura de cromo no IMC e gordura corporal após 6 meses de intervenção²⁴; e 42 μ g de cromo (levedura de cerveja) no IMC, após 3 meses de intervenção²⁵. Estudos com indivíduos não diabéticos também não encontraram efeitos do cromo no peso corporal^{21,26,27}, IMC²⁸, porcentagem de gordura corporal^{21,28} e circunferência da cintura²⁶.

Ainda assim, há relato de efeito do cromo na melhora da antropometria em indivíduos com Diabetes tipo 2. Em ensaio clínico randomizado duplo-cego com 25

indivíduos diabéticos, durante 10 meses, a suplementação com 1000 µg de picotinato de cromo atenuou o ganho de peso e de gordura corporal em relação ao grupo placebo, sugerindo que a suplementação com cromo pode favoravelmente modular fatores promotores do ganho de peso comumente observados com a melhora do controle glicêmico²⁰. Entretanto, o estudo relatado acima, não monitorou a intensidade, o gasto energético em atividade física e a ingestão de energia, a fim de verificar a influência destes parâmetros nos resultados obtidos.

As diferentes doses de cromo e o tempo de suplementação utilizados nos estudos dificultam a comparação dos resultados. Além disso, o acompanhamento de fatores que influenciam a homeostase glicêmica e a antropometria, como a mensuração da atividade física e da ingestão alimentar podem auxiliar na compreensão dos possíveis efeitos da suplementação com cromo no Diabetes tipo 2.

CONCLUSÃO

A suplementação com 50 µg e 200 µg de nicotinato de cromo durante 90 dias não promoveu melhorias na homeostase glicêmica e antropometria em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

AGRADECIMENTO

As autoras agradecem à Supleforma Farmácia de Manipulação por gentilmente fornecer o nicotinato de cromo para este estudo. A Supleforma Farmácia de Manipulação não influenciou no desenho do estudo, coleta, análise e interpretação dos dados ou na decisão de submeter o artigo para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Cesaretti MLR, Kohlmann Júnior O. Modelos Experimentais de Resistência à Insulina e Obesidade: Lições Aprendidas. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(2): 190 - 7
2. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes care* 2004; 27(6); 1487 - 95
3. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(1): S61 - S78
4. ADA. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(1): S10 - S61
5. 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): 1 - 10
6. Althuis MD, Jordan NE, Ludington LA, Wittes JT. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 48 - 55
7. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trial. *BMJ* 2010; 340:c869
8. Cohen J. *Statistical Power for the behavioral sciences*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988
9. Ellis S, Shumaker S, Sieber W, Rand C. Adherence to Pharmacological Interventions: Current Trends and Future Directions. *Control Clin Trials* 2000; 21(5): 218S - 25S
10. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412 - 9.
11. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, Pareja JC, Rosado LEFPL, Queiroz EC, Tambascia MA. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53(2): 281 - 7.
12. Gordon CC, Chumlea WC, Roche AF. Stature, recumbent length, and weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorel T. *Antropometric standasdzizing reference manual*. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1988, p. 3 - 8.

13. WHO - World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, 1998. (WHO Technical Report Series 894). 276p.
14. Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, Martin AD, Mitchell CD, Mueller WH, Roche AF, Seefeldt VD. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Illinois: Human Kinetics Books; 1988. p. 39 - 54.
15. IPAQ. International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire. 2005. <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>
16. Fisberg RM, Martini LA, Slater B. Métodos de inquéritos alimentares. In: Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML, MARTINI LA. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas. 1 ed. São Paulo: Manole; 2005, p.1 - 29.
17. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. Diabetes Care 2004; 27(8): 2067 - 73.
18. Vicent JB. The biochemistry of chromium. J Nutr 2000; 130(4): 715 - 8.
19. Vasques ACJ, Rosado IEFPL, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC, Geloneze B, Priore SE, Oliveira DR. Habilidade de indicadores antropométricos e de composição corporal em identificar a resistência à insulina. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009; 53(1): 72 - 9.
20. Martin J, Wang QZ, Zang HX, Wachtel D, Volaufova J, Matthews DE, Cefalu WT. Chromium Picolinate Supplementation Attenuates Body Weight Gain and Increases Insulin Sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2006 29(8): 1826 - 38.
21. Lukaski HC, Siders WA, Penland JG. Chromium picolinate supplementation in women: effects on body weight, composition, and iron status. Nutrition 2007; 23(3): 187 - 95.
22. Cefalu W, Rood J, Pinsonat P, Qin J, Sereda O, Levitan I, Anderson R, Zhang X, Martin JM, Martin CK, Wang ZQ, Newcomer B. Characterization of the metabolic and physiologic response to chromium supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2010; 59(5): 755 - 62.
23. Gunton JE, Cheung NW, Hitchman R, Hams G, O'sullivan C, Foster-powell K, Mceldulff A. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile. Diabetes Care 2005; 28(3): 712 - 3.

24. Kleefstra N, Sebastiaan T, Houweling ST, Bakker SJL, Verhoeven S, Gans ROB, Meyboom De Jong B, Bilo HJG. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 Diabetes in a western population. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1092 - 6.
25. 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): 143 - 9.
26. Iqbal N, Cardillo S, Volger S, Boledon LT, Anderson RA, Boston R, Szapary P. Chromium Picolinate Does Not Improve Key Features of Metabolic Syndrome in Obese Nondiabetic Adults. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7(2):143 - 50.
27. Anton SD, Morrison CD, Cefalu WT, Martin CK, Coulon S, Geiselman P, Han H, White, CL, Williamson, DA. Effects of Chromium Picolinate on Food Intake and Satiety. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(5): 405 - 12.
28. Yazaki Y, Faridi Z, MA Y, Ali A, Northrup V, Njike VY, Liberty L, Katz DL. A Pilot Study of Chromium Picolinate for Weight Loss. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2010; 16(3): 291 - 9.

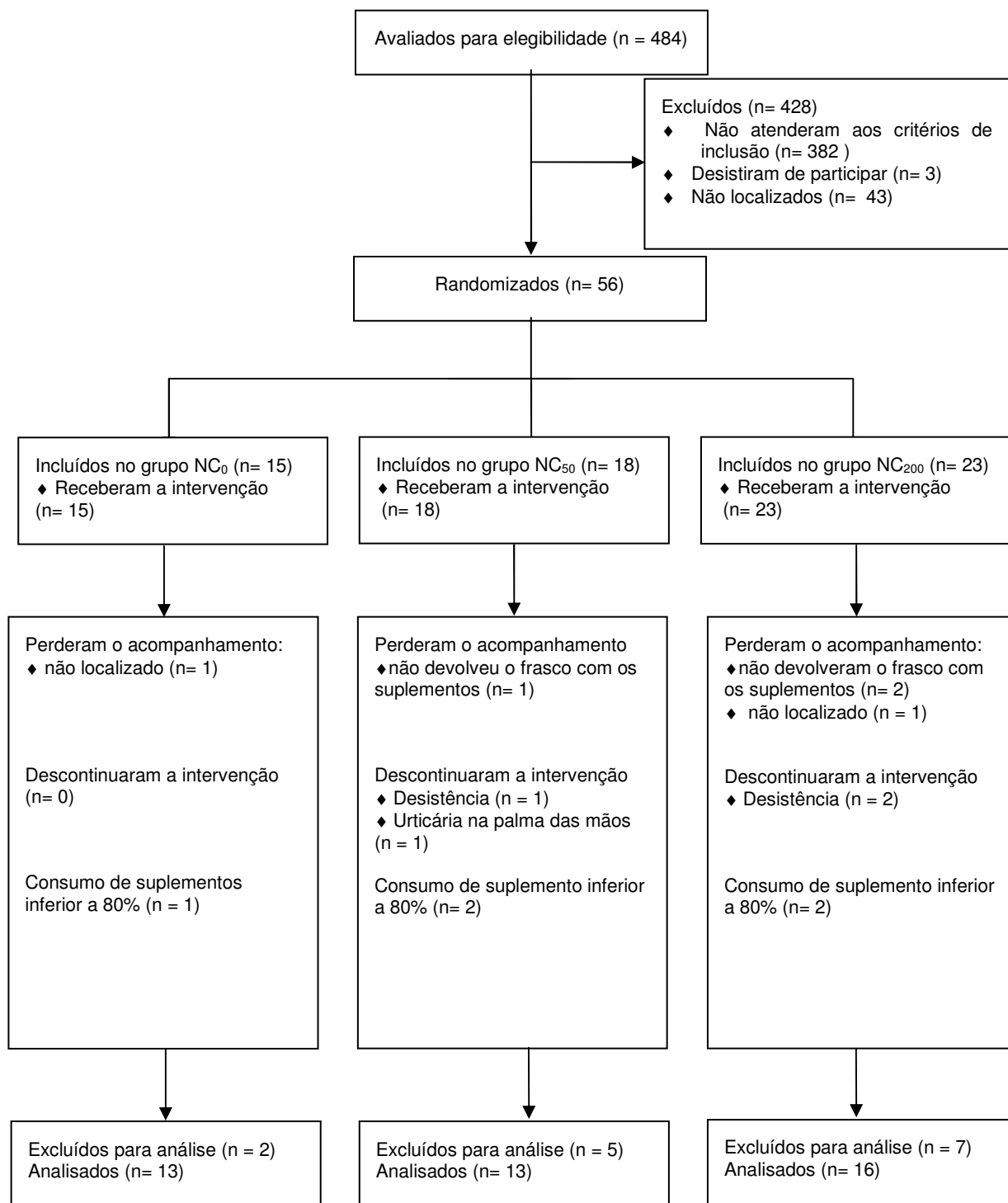


Figura 1. Triagem, randomização e acompanhamento. *Consolidated Standards of Reporting Trials*⁷.

Tabela 1. Características iniciais por grupo de intervenção

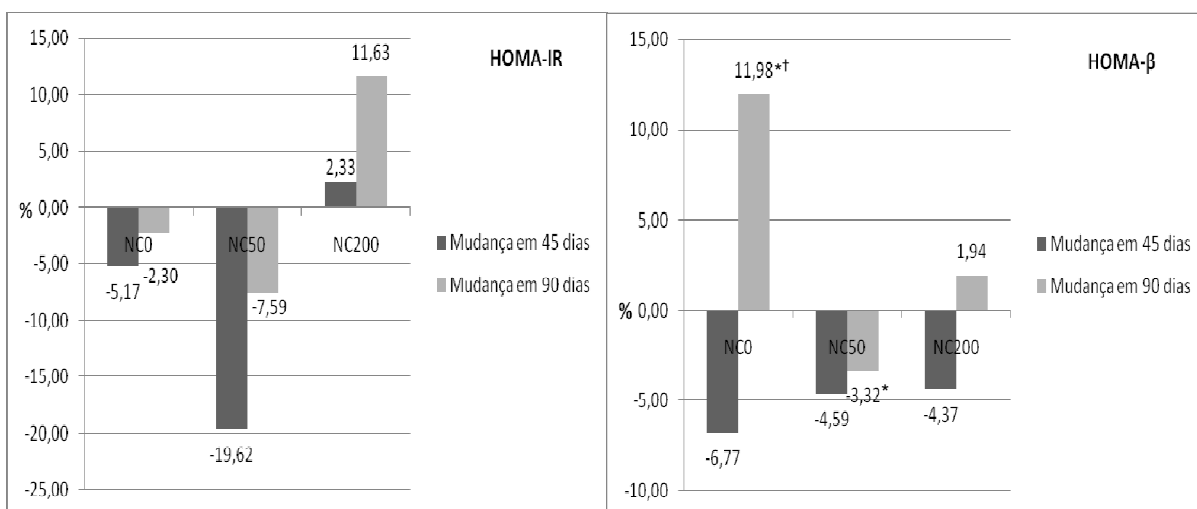
	NC ₀	NC ₅₀	NC ₂₀₀	p
Sexo				
Feminino	09	10	11	
Masculino	04	03	05	
Idade (anos)	51 (1,28)	51,54 (2,10)	52,94 (1,48)	0,6598
Duração do diabetes (anos)	4,29 (0,69)	5,36 (1,02)	6,87 (1,55)	0,3093
A1c (%)*	8,02 (0,36)	7,86 (0,36)	7,20 (0,32)	0,2513
Glicemia de jejum (mg/dL)	189,00 (18,55)	179,31 (18,55)	143,03 (16,72)	0,1424
HOMA-IR	5,70(1,21)	4,85 (1,21)	3,63 (1,14)	0,2001
HOMA-β (%)	46,52(1,31)	50,40 (1,32)	61,56 (1,28)	0,7251
IMC (kg/m ²) [†]	29,99 (1,31)	31,66 (1,31)	33,10 (1,18)	0,1399
Circunferência da cintura (cm)	99,23 (2,73)	103,92 (2,73)	104,63 (2,46)	0,3330
Gordura corporal (%)	35,66 (2,75)	37,57 (2,54)	40,83 (2,45)	0,2823

Análise de variância. Média (erro-padrão)

NC₀ = placebo; NC₅₀ = nicotinato de cromo 50 µg; NC₂₀₀ = nicotinato de cromo 200 µg

*hemoglobina glicada

[†]Índice de Massa Corporal



NC₀ = placebo; NC₅₀ = nicotinato de cromo 50 µg; NC₂₀₀ = nicotinato de cromo 200 µg

*p < 0,05 para comparação entre NC₀ e NC₅₀ aos 90 dias de intervenção em relação ao inicial foram calculados com o uso de modelos de efeitos mistos de análise de variância com medidas repetidas

†p < 0,05 para a comparação intra-grupo do valor no tempo de seguimento com relação a linha de base foram calculados com o uso de modelos de efeitos mistos de análise de variância com medidas repetidas

Figura 2. Percentual de mudança na homeostase glicêmica aos 45 e 90 dias de intervenção em relação à linha de base.

Tabela 2. Efeito dos tratamentos NC₅₀ e NC₂₀₀ sobre a antropometria

Variável	Comparação intra grupos*			Comparação entre grupos*		
	NC ₀ (n = 13)	NC ₅₀ (n = 13)	NC ₂₀₀ (n = 16)	NC ₅₀ vs NC ₀	NC ₂₀₀ vs NC ₀	NC ₅₀ vs NC ₂₀₀
Peso (kg)						
Linha de Base	77,34 (4,20)	80,96 (4,20)	84,03 (3,78)			
Mudança em 45 dias	-0,79 (0,40)	-0,18 (0,36)	0,34 (0,36)	0,61 (0,54)	1,13 (0,54)**	-0,53 (0,51)
Mudança em 90 dias	-0,20 (0,44)	-1,08 (0,37) [†]	0,50 (0,33)	-0,88 (0,57)	0,70 (0,55)	-1,58 (0,50) ^{††}
IMC (kg/m²)						
Linha de Base	29,99 (1,31)	31,66 (1,31)	33,10 (1,18)			
Mudança em 45 dias	-0,56 (0,27) [‡]	0,85 (0,24)	0,15 (0,25)	0,64 (0,36)	0,71 (0,36)	-0,07 (0,34)
Mudança em 90 dias	-0,37 (0,30)	-0,32 (0,26)	0,29 (0,23)	0,05 (0,39)	0,66 (0,38)	-0,60 (0,35)
Circunferência da cintura (cm)						
Linha de Base	99,23 (2,73)	103,92 (2,73)	104,63 (2,46)			
Mudança em 45 dias	0,55 (1,19)	0,16 (1,07)	-0,44 (1,08)	-0,39 (1,60)	-0,99 (1,61)	0,60 (1,52)
Mudança em 90 dias	-0,17 (1,31)	-1,17 (1,14)	0,23 (0,99)	-1,00 (1,74)	0,40 (1,64)	-1,41 (1,51)
Gordura corporal (%)						
Linha de Base	35,66 (2,75)	37,57 (2,54)	40,83 (2,45)			
Mudança em 45 dias	-0,53 (1,00)	-0,77 (0,87)	0,05 (0,92)	-0,24 (1,32)	0,58 (1,36)	-0,82 (1,27)
Mudança em 90 dias	-0,45 (1,10)	-0,68 (0,97)	0,32 (0,86)	-0,23 (1,47)	0,77 (1,40)	-1,00 (1,30)
Massa magra (%)						
Linha de Base	64,34 (2,75)	62,43 (2,54)	59,17 (2,45)			
Mudança em 45 dias	0,54 (1,00)	0,77 (0,87)	-0,05 (0,92)	0,23 (1,32)	-0,60 (1,36)	0,82 (1,27)
Mudança em 90 dias	0,45 (1,10)	0,68 (0,97)	-0,32 (0,86)	0,23(1,47)	-0,78 (1,40)	1,00 (1,30)

* média (erro padrão)

[†] p < 0,05 para a comparação do valor no tempo de seguimento com relação a linha de base dentro do grupo[‡] p < 0,01 para a comparação do valor no tempo de seguimento com relação a linha de base dentro do grupo

**p < 0,05 para a comparação do valor no tempo de seguimento com relação a linha de base entre grupo

^{††} p < 0,01 para a comparação do valor no tempo de seguimento com relação a linha de base entre grupo

O nível de significância foi calculado com o uso do modelo de efeitos mistos de análise de variância com medidas repetidas

Tabela 3. Estimativa do coeficiente de regressão e erro padrão nas medidas antropométricas, resistência à insulina e função das células β

Variáveis	Efeito da intervenção			Efeito da intervenção x tempo		
	NC ₀	NC ₅₀	NC ₂₀₀	NC ₀	NC ₅₀	NC ₂₀₀
Peso corporal (kg)						
HOMA- IR	0,10±1,08	-0,84±0,68	-0,83±0,86	-0,00±0,00	-0,00±0,00	0,00±0,00
HOMA- β (%)	63,15±23,41*	16,45±26,40	4,51±8,44	-0,01±0,05	-0,01±0,04	0,01±0,01
IMC (kg/m²)						
HOMA- IR	0,35±1,25	-0,40±1,15	-1,97±1,84	-0,01±0,01	0,00±0,00	0,00±0,00
HOMA- β (%)	44,56±30,74	24,91±42,99	24,63±17,42	-0,09±0,30	-0,17±0,13	0,03±0,03
Circunferência da cintura (cm)						
HOMA- IR	0,00±0,26	-0,15±0,27	1,41±0,49*	-0,01±0,00*	0,00±0,00	-0,00±0,00
HOMA- β (%)	-3,16±6,67	5,42±10,09	14,41±4,66*	0,08±0,12	-0,03±0,07	0,00±0,00
Gordura corporal (%)						
HOMA- IR	0,12±0,97	0,11±0,23	-1,23±1,24	0,00±0,002	0,00±0,00	0,00±0,00
HOMA- β (%)	60,66±32,94	-3,86±8,96	5,47±11,87	-0,13±0,07	-0,03±0,06	-0,01±0,03
Massa magra (%)						
HOMA- IR	-0,11±0,96	-0,11±0,23	1,23±1,24	-0,00±0,00	-0,00±0,00	-0,00±0,00
HOMA- β (%)	-60,03±32,74	3,86±8,96	-5,47±11,87	0,13±0,07	0,03±0,06	0,01±0,03

*p<0,05 para modelo de regressão de efeitos fixos

Tabela 4. Comparação da intensidade de atividade física, gasto energético, indicador de sedentarismo e ingestão energética durante o período de intervenção

Variável	Comparação intra grupos*			Comparação entre grupos*		
	NC ₀ (n = 13)	NC ₅₀ (n = 13)	NC ₂₀₀ (n = 16)	NC ₅₀ vs NC ₀	NC ₂₀₀ vs NC ₀	NC ₅₀ vs NC ₂₀₀
Intensidade de atividade física (MET/semana)						
Linha de Base	2617,54 (819,66)	2848,58 (830,18)	2727,07 (758,85)			
Mudança em 45 dias	125,01 (856,59)	833,34 (784,87)	1128,24 (840,97)	708,34 (1161,80)	1003,23 (1200,41)	-294,89 (1150,33)
Mudança em 90 dias	174,31 (946,11)	1618,67 (833,42)	-1018,33 (734,32)	1444,36 (1260,84)	-1192,64 (1197,65)	2637,00 (1110,78) ^d
Gasto energético em atividade física (kcal/dia)						
Linha de Base	1102,06 (342,46)	1142,96 (351,38)	1318,52 (336,86)			
Mudança em 45 dias	91,23 (315,08)	675,17 (304,01) [‡]	693,23 (314,37) [†]	583,94 (437,83)	602,00 (445,09)	-18,06 (437,32)
Mudança em 90 dias	-211,72 (371,36)	670,74 (313,24) [‡]	-240,71 (289,90)	882,45 (485,82)	-28,99 (471,12)	911,45 (426,80) [‡]
Tempo total sentado (minutos/semana)						
Linha de Base	2030,00 (374,09)	2577,37 (370,27)	2418,21 (346,34)			
Mudança em 45 dias	3,94 (434,04)	-892,45 (386,44) [†]	-79,75 (425,56)	-896,39 (581,14)	-83,70 (607,86)	-812,69 (574,84)
Mudança em 90 dias	-159,19 (478,14)	-406,91 (409,40)	-441,15 (372,68)	-247,72 (629,46)	-282,96 (606,22)	34,24 (553,63)
Ingestão energética total (kcal/dia)						
Linha de Base	1653,82 (199,89)	1439,38 (191,54)	1428,24 (179,60)			
Mudança em 45 dias	-336,53 (220,26)	-158,09 (190,21)	4,20 (194,21)	178,44 (291,02)	340,73 (293,65)	-162,29 (271,84)
Mudança em 90 dias	-126,81 (230,54)	-96,81 (201,72)	20,90 (182,91)	30,01 (306,33)	147,71 (294,28)	-117,71 (272,30)

*média (erro padrão)

[†]p < 0,05 para a comparação do valor no tempo de seguimento com relação a linha de base dentro do grupo

[‡]p < 0,05 para a comparação do valor no tempo de seguimento com relação a linha de base entre grupo

O nível de significância foi calculado com o uso do modelo de efeitos mistos de análise de variância com medidas repetidas

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos participantes iniciou o estudo com baixas concentrações de cromo sérico, excreção normal de cromo urinário e resistência à insulina. Apesar da relação entre deficiência de cromo e anormalidades no controle glicêmico descrita na literatura, os resultados deste estudo não demonstraram efeito da suplementação de 50µg ou 200µg de nicotinato de cromo na glicemia de jejum, hemoglobina glicada, resistência à insulina, perfil lipídico e antropometria de indivíduos com Diabetes *mellitus* tipo 2. As dosagens de cromo (50 e 200µg) utilizadas neste estudo e o ligante selecionado (nicotinato) foram considerados seguros para consumo, visto que durante 90 dias não alteraram o estado nutricional de ferro e a função renal.

Como recomendações para futuros estudos, considera-se relevante o monitoramento de fatores que influenciam a homeostase glicêmica e a antropometria, como a estimativa da ingestão energética e a mensuração da intensidade e gasto energético em atividade física, a fim de contribuir com a elucidação dos possíveis efeitos da suplementação com cromo na resistência à insulina e no Diabetes tipo 2.

A seleção dos participantes é outro fator importante para o delineamento de novos estudos sobre cromo, sensibilidade à insulina e antropometria. Sugere-se a inclusão de sujeitos com hemoglobina glicada superior a 8% e índice de massa corporal superior a 30 kg/m², além do monitoramento da adesão ao uso dos medicamentos hipoglicemiantes. Recomenda-se também, a realização de estudos cujo critério de inclusão seja a deficiência de cromo sérico, a fim de investigar a relação entre *status* de cromo, resistência à insulina e Diabetes *mellitus* tipo 2.

Apesar das diversas pesquisas sobre o papel do cromo na sensibilidade à insulina e antropometria, ensaios clínicos são inconclusivos quanto à adoção

da recomendação do cromo na prática terapêutica do diabetes tipo 2. A identificação do perfil glicêmico, lipídico e antropométrico dos indivíduos diabéticos que se beneficiariam com a suplementação com cromo, além da elucidação dos mecanismos de ação do cromo, da concentração do teor de cromo em alimentos e da estimativa da necessidade nutricional (*Estimated Average Requirement* - EAR) poderão nortear os futuros ensaios clínicos sobre cromo e sensibilidade à insulina.

REFERÊNCIAS

ADA. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 34, n. 1, p. S62 - S69, 2011.

ALTHUIS, M. D.; JORDAN, N. E.; LUDINGTON, L. A.; WITTES, J. T. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 76, n. 1, p. 48 - 55, 2002.

AMB. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Aderência ao tratamento medicamentoso. **Projeto Diretrizes**. São Paulo. p. 1 - 11. 2009. Acesso em: 25 jan. 2011. <http://www.projetodiretrizes.org.br>

ANDERSON, R. A.; BRYDEN, N. A.; POLANSKY, M. M. Dietary chromium intake. Freely chosen diets, institutional diets and individual foods. **Biological Trace Elements Research**. Londres, v. 32, n. 1, p. 117 - 121, 1992.

BAGCHI, D.; STOHS, S. J.; DOWNS, B. W.; BAGCHI, M.; PREUSS, H. G. Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of Chromium. **Toxicology**. Amsterdam. v. 180, n. 1, p. 5 - 22, 2002.

BAHIJRI, S. M.; ALISSA, E. M. Increased insulin resistance is associated with increased urinary excretion of chromium in non_diabetic, normotensive Saudi adults. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**. Mitake Gifu, v. 49, n. 3, p. 164 - 168, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Modelo de Rotulagem para produto destinado à Pesquisa Clínica**. Disponível em: <<http://200.198.201.69/medicamentos/pesquisa/index.htm>>. Acesso em 14 mar 2010a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. **Diabetes mellitus**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 64 p. il. – (Cadernos de Atenção Básica, n. 16) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional. **Norma reguladora nº 7**. Disponível em: <http://www.mte.gov.br/legislacao/normas_regulamentaDORAS/nr_07_at.pdf>. Acesso em 27 fev 2010b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Estabelece normas para Níveis de Dosagens Diárias de Vitaminas e Minerais em Medicamentos. **Portaria nº 40 de 13 de janeiro de 1998**. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/40_98.htm . Acesso em 14 dez 2011.

CALLAWAY, C. W.; CHUMLEA, W. C.; BOUCHARD, C.; HIMES, J.H.; LOHMAN, T.G.; MARTIN, A. D.; MITCHELL, C. D.; MUELLER, W. H.; ROCHE, A. F.; SEEFELDT, V. D. Circunferences. In: LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. **Antropometric Standardization Reference Manual**. Illinois: Human Kinetics Books; 1988. p. 39 - 54.

CAVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 419 - 425, 2002.

CEFALU, W. T. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Saint Louis, v. 81, n. 5, p. 636 - 649, 2007.

CESARETTI, M. L. R.; KOHLMANN JÚNIOR, O. Modelos Experimentais de Resistência à Insulina e Obesidade: Lições Aprendidas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 190 - 197, 2006.

COHEN, J. **Statistical Power for the behavioral sciences**. 2. ed. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 474p.

CHEN, Y.; WATSON, H. M.; GAO, J.; SINHA, S. H.; CASSADY, C. J.; VICENT, J. B. Characterization of the Organic Component of Low-Molecular-Weight Chromium-Binding Substance and Its Binding of Chromium. **The Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 141, n. 7, p. 1225 – 1232, 2011.

CHOI, K.; KIM, Y. B. Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **The Korean Journal of Internal Medicine**, Seoul, v. 25, n. 2, p. 119 - 129, 2010.

ELLIS, S. SHUMAKER, S.; SIEBER, W.; RAND, C. Adherence to Pharmacological Interventions: Current Trends and Future Directions. **Controlled Clinical Trials**. New York, v. 21, n. 5, p. 218S - 225S, 2000.

FANTINATTI, M. C.; ZEMDEGS, J. C. S.; THEODORO, J. A.; PIMENTEL, G. D.; BURINI, R. C.; MOTA, J. F. A Suplementação de cromo melhora a resistência insulínica. **Nutrição em Pauta**. São Paulo, v. 17, n. 96, p. 9-15, 2009.

FISBERG, R.M.; MARTINI, L.A.; SLATER, B. Métodos de inquéritos alimentares. In: FISBERG, R.M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D.M.L.; MARTINI, L.A. **Inquéritos alimentares: métodos e bases científicos**. 1 ed. São Paulo: Manole, 2005, p.1 - 29.

GAMEZ, A. A.; SAENZ, R. B.; MORALES, E. M. El cromo como elemento esencial en los humanos. **Revista Costarricense de Ciencias Médicas**, San José, v. 23, n. 1 – 2, p.55 - 68, 2002.

GELONEZE, B. VASQUES, A. C. J.; STABE, C. F. C.; PAREJA, J. C.; ROSADO, L. E. F. P. L.; QUEIROZ, E. C.; TAMBASCIA, M. A.. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 53, n. 2, p. 281 - 287, 2009.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 208 - 215, 2006.

GOMES, M. R.; ROGERO, M. M.; TIRAPEGUI, J. Considerações sobre cromo, insulina e exercício físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, São Paulo, v. 11, n. 5, p. 262 - 266, 2005.

GOMES, M. B.; NETO, D. G.; MENDONÇA, E.; TAMBASCIA, M. A.; FONSECA, R. M.; RÉA, R. R.; MACEDO, G.; MODESTO FILHO, J.; SCHMID, H.; BITTENCOURT, A. V.; CAVALCANTI, S.; RASSI, N.; FARIA, M.; PEDROSA, H.; DIB, S. A. Prevalência de Sobrepeso e Obesidade em Pacientes Com Diabetes Mellitus do Tipo 2 no Brasil: Estudo Multicêntrico Nacional. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 50, n. 1, p. 136 - 144, 2006.

GORDON, C.C.; CHUMLEA, W.C.; ROCHE, A.F. Stature, recumbent length, and weight. In: LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL, T. **Antropometric standasdzing reference manual**. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, p. 3 - 8, 1988.

GUNTON, J. E.; CHEUNG, N. W.; HITCHMAN, R.; HAMS, G.; O’SULLIVAN, C.; FOSTER-POWELL, K.; MCELDULFF, A. Chromium supplementation does not improve glucose tolerance, insulin sensitivity, or lipid profile. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, n. 3, p. 712 - 713, 2005.

HEDEKER, D.; GIBBONS, R. D. **Longitudinal Data Analysis**. New York: John Wiley, 2006. 337p.

HEYWARD, V. H.; STOLARCZYK, L. M. **Avaliação da composição corporal aplicada**. São Paulo: Manole, 2000. 243p.

IOZZO, P. View points on the way to the consensus session. Where does insulin resistance start? The adipose tissue. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 32, n. 2, p. S168 - S173, 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc**. Washington: The National Academy Press, 2001, 773 p.

IPAQ. INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE. **Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire**. 2005. <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>

KHOSRAVI-BOROJENI, H, ROSTAMI, A.; RAVANSHAD, S.; ESMAILZADEH, A. Favorable effects on metabolic risk factors were observed with a daily intake of brewer's yeast in type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: a semi-experimental study. **Journal of Diabetes**. Richmond, 2011.

KLEEFSTRA, N; SEBASTIAAN T. HOUWELING, s. T.; BAKKER, S. J. L.; VERHOEVEN, S.; GANS, R. O. B.; MEYBOOM DE JONG, B.; BILO, H. J. G. Chromium treatment has no effect in patients with type 2 Diabetes in a western population. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 30, n. 5, p. 1092 - 1096, 2007.

LIMA, M. L. L.; POUSADA, J.; BARBOSA, C.; CRUZ, T. Deficiência de Magnésio e Resistência à Insulina em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 49 n. 6, p. 959 - 963, 2005.

LOURENÇO, L. M. **Estudo espectrofotométrico do sistema crômio (III) / azoteto e seu aproveitamento analítico**. Ribeirão Preto, 2003. 113 F. (Dissertação de Mestrado – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Departamento de Química – Universidade de São Paulo). 2003.

MALERBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 15, n. 11, p.1509 - 1516, 1992.

MARREIRO, D. N. **Efeito da suplementação com zinco na resistência à insulina em mulheres obesas**. São Paulo, 2002. 109 F. (Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo). 2002.

MARTIN, J.; WANG, Q. Z.; ZANG, H. X.; WACHTEL, D.; VOLAUFOVA, J.; MATTHEWS, D. E.; CEFALU, W. T. Chromium Picolinate Supplementation Attenuates Body Weight Gain and Increases Insulin Sensitivity in Subjects With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**. Alexandria, v. 29, n. 8, p. 1826 - 1838, 2006.

MATSUDO, S.; ARAÚJO, T.; MATZUDO, V.; ANDRADE, D.; ANDRADE, E.; OLIVEIRA, L.C.; BRAGGION, G. IPAQ: estudo de validação e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**. Londrina, v. 6, n.2, p.5 - 18, 2001.

MATTHEWS, D. R. ; HOSKER, A. S. ; RUDENSKI, B. A. ; NAYLOR, D. F. ; TURNER, R. C.. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, Berlin, v. 28, n. 7, p. 412 - 419, 1985.

MERTZ, W.; SCHAWARZ, K. A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 72, n. 2, p. 515 – 518, 1957.

MOUKARZEL, A. Chromium in parenteral nutrition: too little or too much? **Gastroenterology**, v. 137, n. 5, p. S18 - S28, 2009.

NOLAN, C. J.; DAMM, P.; PRENTTTTKI, M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. **The Lancet**, Boston, v. 378, n. 9786, p. 169 - 181, 2011.

OLIVEIRA, E. P.; SOUZA, M. L. A.; LIMA, M. D. A. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 4, p. 237 - 243, 2005.

PEREIRA, R. P. R.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHÁ JÚNIOR, Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 111 - 127, 2003.

PEI, D.; HSIEH, C. H.; HUNG, Y. J.; LI, J. C.; LEE, C. H.; KUO, S. W. 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 Clinical and Experimental**, Baltimore, v. 55, n. 77, p. 923 - 927, 2006.

PITTLER, M. H.; STEVINSON, C.; ERNST, E. Chromium picolinate for reducing body weight: meta-analysis of randomized trials. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, Londres, v. 27, n. 4, p. 522 - 529. 2003.

QUARLES JR., C. D.; MARCUS, R. K.; BRUMAGHIM, J. L. Competitive binding of Fe³⁺, Cr³⁺, and Ni²⁺ to transferrin. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, Berlin, v. 16, n. 6, p. 913 - 921, 2011.

RACEK, J.; TREFIL, L.; RAJDL, D.; MUDROVÁ, 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. **Biological trace element research**, San Diego, v. 109, n. 3, p. 215 - 230, 2006.

REAVEN, G. M. HOMA-beta in the UKPDS and ADOPT. Is the natural history of type 2 diabetes characterised by a progressive and inexorable loss of insulin secretory function? Maybe? Maybe not? **Diabetes and Vascular Disease Research**, Birmingham, v. 6, n. 2, p. 133 - 138, 2009.

ROUSSEL, A. M.; ANDRIOLLO-SANCHEZ, M.; FERRY, M.; BRYDEN, N. A.; ANDERSON, R. A. Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in French free-living elderly. **British Journal of Nutrition**, New York, v. 98, n. 2, p. 326 - 331, 2007.

SAM, S.; HAFFNER, S.; DAVIDSON, M. H.; D'AGOSTINO, R. B.; FEINSTEIN, S.; KONDOS, G.; PEREZ, A.; MAZZONE, T. Relation of Abdominal Fat Depots to Systemic Markers of Inflammation in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 32, n. 5, p. 932 - 937, 2009.

SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2011. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Rio de Janeiro, 2011. 339p.

SEPLAM. Secretaria Municipal de Planejamento e Urbanismo. Departamento de Pesquisa, Estatística e Estudos Socioeconômicos. Re: Informações sobre população do Distrito Sanitário Leste [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por marilianutri@gmail.com em 07 novembro 2011.

SILVA, C.S. Cromo. In: AZEVEDO, F. A.; CHASIN, A. A. M. **Metais: Gerenciamento da Toxicidade**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2003, Cap. 2, p. 35 - 66.

SILVA, C. S.; PEDROZO, M. F. M. **Ecotoxicologia do cromo e seus compostos**. Salvador: CRA, 2001. 100p. - (Cadernos de Referência Ambiental, v. 5).

SHARMA, S.; AGRAWAL, R. P.; 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. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, Stuttgart, v. 25, n. 3, p. 143 - 149, 2011.

STERN, S. E.; WILLIAMS, K.; FERRANNINI, E.; DEFRONZO, R. A.; BOGARDUS, C.; STERN, M.P. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, New York, n. 54, p. 333 - 339, 2005.

VICENT, J. B. Mechanisms of chromium action: low-molecular-weight chromium binding substance. **Journal American College Nutrition**, New York, v. 18, n. 1, p. 6 - 12, 1999.

VICENT, J. B. The biochemistry of chromium. **Journal Nutrition**, Philadelphia, v. 130, n. 4, p. 715 - 718, 2000.

VICENT, J. B. Chromium: celebrating 50 years as an essential element? **Dalton Transactions**, Cambridge, v. 39, n. 16, p. 3787 - 3794. 2010.

WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. Use and Abuse of HOMA Modeling. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 27, n. 6, p. 1487 - 1495, 2004.

WANG, Z. T.; CEFALU, W.; Current concepts about chromium supplementation in type 2 Diabetes and Insulin Resistance. **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v. 10, n. 2, p. 145 - 151, 2010.

WASSER, W. G.; FELDMAN, N. S.; D'AGATI, V. D. Chronic Renal Failure after Ingestion of Over-the-Counter Chromium Picolinate. **Annals of Medicine Internal**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 410, 1997.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. UNITED NATIONS UNIVERSITY. Methods of assessment iron status. In: _____. **Iron deficiency anaemia**. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001. 132p.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva, 1998. (WHO Technical Report Series 894). 276p.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Urea – Diacetyl monoxime method. In: WHO. **Blood safety and clinical technology**: guidelines on standard operation procedures for clinical chemistry. Disponível em: <http://www.searo.who.int/EN/Section10/Section17/Section53/Section481_1754.htm>. Acesso em 27 fev. 2010a

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Creatinine – Jaffe`s method. In: WHO. **Blood safety and clinical technology**: guidelines on standard operation procedures for clinical chemistry. Disponível em: <http://www.searo.who.int/EN/Section10/Section17/Section53/Section481_1755.htm>. Acesso em 27 fev. 2010b.

YAMAMOTO, A.; WADA, O.; MANABE, S. Evidence that chromium is an essential factor for biological activity of low-molecular-weight chromium-binding substance. **Biochemistry Biophysics Research Communications**, v. 163, p.189 - 193, 1989.

ANEXOS

ANEXO A. Rotulagem para Produto destinado à Pesquisa Clínica

Patrocinador:
Protocolo do estudo:
Investigador responsável (nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional):
Farmacêutico responsável (nome, número de inscrição e sigla do Conselho Regional de Farmácia):
Forma farmacêutica:
Lote:
Data de fabricação (mês/ano):
Data de validade (mês/ano):
Peso:
Condições de armazenamento:
Modo de usar:
Via de administração:



ATENÇÃO!

Produto destinado exclusivamente à Pesquisa Clínica.

Este produto não deve ser comercializado.

Manter fora do alcance de crianças.

Este produto não pode ser utilizado por outra pessoa. Uso exclusivo a quem foi destinado

Esta embalagem não deve ser descartada e deverá ser devolvida na próxima visita junto com o produto, mesmo que este não tenha sido utilizado totalmente.

Este produto deve ser utilizado conforme orientação médica.

Em caso de dúvida, entrar em contato com o centro e falar com **Nome do Investigador e telefones.**

REFERÊNCIA:

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Modelo de Rotulagem para produto destinado à Pesquisa Clínica.** Disponível em: <<http://200.198.201.69/medicamentos/pesquisa/index.htm>>. Acesso em 14 mar 2010.

ANEXO B. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PROTOCOLO no. 032/2009

PARECER CONSUBSTANCIADO

I – Identificação:

– Título do projeto: EFEITO DE ALIMENTO FONTE DE CROMO NA SENSIBILIDADE À INSULINA EM PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2, GOLÂNIA – GO, BRASIL.

– Pesquisadora Responsável: Pro^{fa} Ms. MARILIA MENDONÇA GUIMARÃES

– Pesquisadores participantes:

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Sebastiana Silva
Acadêmica participante: Viníssa Roriz Vencira

– Instituição onde será realizada (instituição do pesquisador responsável):
Faculdade de Nutrição / Universidade Federal de Goiás

– Data de apresentação ao CEP/UFG: 20/02/2009

II – Estrutura do Protocolo: (verificação dos documentos solicitados):

- O processo apresenta adequadamente os documentos exigidos;
- Folha de Rosto do CEP/UFG;
- Termo de compromisso firmado pelos participantes;
- Folha de Rosto da CONEP (Res. CNS n.º 196/96- VI.1 e VI.5);
- Projeto de pesquisa;
- Orçamento e cronograma detalhados do projeto de pesquisa;
- Curriculum vitae da pesquisadora responsável e dos demais pesquisadores participantes.

III – Resumo do Projeto e indicação dos objetivos:

A insulina é um hormônio secretado pelas células β das ilhotas pancreáticas em resposta ao aumento dos níveis circulantes de glicose e aminoácidos após as refeições. em condições fisiopatológicas, a utilização periférica da insulina torna-se reduzida, caracterizando a resistência à insulina e conseqüentemente o Diabetes *mellitus* tipo II. A resistência à insulina significa uma diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização da glicose, seja com deficiência no receptor de insulina, diminuição na concentração de receptores ou falha no mecanismo de trânsito celular (FERREIRA, OLIVEIRA, FRANÇA, 2007).

Recentemente, a descoberta de um oligopeptídeo, denominado *substância ligadora de cromo de baixo peso molecular* (LMWCr), revelou a habilidade desta substância em amplificar a sinalização da insulina, aumentando a sensibilidade de receptores insulínicos na membrana plasmática. Desta forma, a capacidade da LMWCr em ativar o receptor de

insulina depende dos níveis de cromo sérico (SILVA; COZZOLINO, 2007). Assim, levanta-se a hipótese de que o estado nutricional do indivíduo deficiente de cromo contribua para a diminuição da tolerância à glicose e consequentemente, para o Diabetes tipo 2, seja por baixa ingestão do mineral ou devido ao metabolismo do cromo nesta doença.

Desse modo, torna-se necessário avaliar o efeito de um complemento alimentar fonte de cromo (levedo de cerveja, germen de trigo) no aumento da sensibilidade à insulina em pacientes com Diabetes tipo 2, estudo este que pode evidenciar uma alternativa tanto para a prevenção como para o tratamento desta doença crônica.

Inicialmente, será realizada análise do teor de cromo em levedo de cerveja, germen de trigo e castanha de pequi, a fim de eleger o alimento a ser usado no ensaio clínico.

Após as etapas de determinação do teor de cromo nos alimentos será eleito o alimento que possuir maior teor de cromo, a fim de se estabelecer uma porção de modo a atingir as recomendações nutricionais propostas pelo Instituto of Medicine (IOM, 2001). Posteriormente à seleção da população-alvo, identificação do perfil alimentar e nível de atividade física iniciar-se-á o período de intervenção nutricional. Os pacientes selecionados serão divididos em dois grupos: experimental e controle (placebo). O grupo experimental receberá o complemento alimentar em cápsulas para consumo diário. A quantidade do alimento a ser consumida será calculada de acordo com o teor de cromo encontrado nas análises, de forma a atingir uma ingestão diária de 25 µg de cromo.

O ensaio clínico prospectivo terá duração de 16 semanas e a adesão ao estudo será monitorada por meio de reuniões mensais. Durante o acompanhamento, os pacientes serão submetidos à avaliação do perfil alimentar e de atividade física, avaliação bioquímica e antropométrica.

Assim, este estudo propõe-se a investigar uma nova opção no tratamento nutricional do diabetes, uma vez que o conhecimento sobre o consumo de alimentos fonte de cromo na terapêutica do diabetes ainda é incipiente.

LOCAL DA PESQUISA

O projeto será realizado em uma Unidade Básica de Saúde, onde há o grupo de pacientes diabéticos que se reúnem mensalmente para reuniões de educação em saúde. O local apresenta todas as condições requeridas para realização da pesquisa.

Sobre os recursos: A pesquisadora indica que o projeto apresenta baixo custo, uma vez que parte dos exames laboratoriais necessários à pesquisa pertencem à rotina terapêutica do paciente. Além disso, todos os exames necessários à pesquisa são cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os equipamentos utilizados para a avaliação antropométrica fazem parte do patrimônio da unidade, não sendo necessária, portanto a aquisição de nenhum equipamento. Outros materiais que precisarem ser obtidos serão adquiridos pelos próprios pesquisadores, bem como os vales-transporte para a participação dos sujeitos na pesquisa.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto indica as condições de suspensão ou encerramento da pesquisa:

O projeto indica que os resultados dessa pesquisa serão divulgados sejam favoráveis ou não.

O projeto indica os riscos físicos de participação no projeto aos pesquisadores, participantes externos e estudantes envolvidos.

IV – Projeto de pesquisa:

- O projeto atende todas as orientações da Res. 196/96, especialmente o item 3.5 do Protocolo de Pesquisa do CEP/UFMG (detalhamento da metodologia, eleição dos sujeitos, critérios de exclusão e inclusão, cronograma, fonte de recursos etc.)

V – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

- O TCLE apresenta os itens exigidos e apresentam-se em linguagem acessível aos sujeitos da pesquisa indicados pelo projeto, esclarecendo os riscos possíveis da participação dos sujeitos na pesquisa.

VI – Parecer do CEP:

1) Estando este projeto de acordo com legislação, somos de parecer favorável à sua aprovação.

VII – Data da reunião: 06/07/2009.

Assinatura do(a) relator(a):


Rita Côrtes Amaral
Coordenadora do CEP/PPPG/UFMG

Assinatura do(a) Coordenador(a) CEP:

ANEXO C. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os pesquisadores da Universidade Federal de Goiás em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde lhe convidam a participar do estudo ***Efeito de suplemento a base de cromo na sensibilidade à insulina em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, Goiânia, Goiás, Brasil***, cujo objetivo é avaliar efeito de um suplemento nutricional a base de cromo no tratamento do diabetes.

Se você concordar em participar, receberá o suplemento nutricional nicotinato de cromo em cápsula para consumir diariamente, além de que o seu estado nutricional será avaliado por meio de medidas de peso, altura, circunferência da cintura, bioimpedância e exames de sangue e urina. Realizaremos também algumas perguntas, porém seu nome e outros dados que possam identificá-lo não serão, em hipótese alguma, divulgados. Você continuará tomando todas as medicações que tomava anteriormente. Os riscos de participação no projeto são mínimos, visto que todos os cuidados serão tomados a fim de preservar sua saúde. Você pode se recusar a participar desse estudo, ou mesmo depois de ter concordado em participar, desistir de continuar, sem ser penalizado ou sem que isso atrapalhe os seus direitos de ser atendido na unidade de saúde.

Se você aceitar participar deste estudo, você vai ser submetido a um sorteio, que determinará se você vai fazer parte do grupo de pacientes que vai usar a cápsula com o suplemento ou se vai fazer parte do grupo controle, ou seja, que tomará a cápsula sem o suplemento. Esse sorteio ocorrerá a fim de que possamos comparar o resultado entre os grupos.

Sua colaboração nesta pesquisa, seja no grupo controle ou no grupo que receberá o suplemento, é muito importante para que no futuro possamos melhorar a assistência à saúde de pessoas diabéticas.

O pesquisador que o está atendendo responderá qualquer dúvida que você tenha sobre o assunto e que seja relacionada ao estudo. Caso tenha algum problema ou dúvida favor entrar em contato com a Prof^a. Dra. Maria Sebastiana

Silva, na Faculdade de Educação Física – UFG e Prof^a. MSc. Marília Mendonça Guimarães, na Faculdade de Nutrição – UFG ou pelos telefones, (62) 3521 – 1144, 3521 – 1256 ou 3209 – 6270 (ramal 223), 9621 – 0828 ou Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás, pelos telefones (62) 3521 – 1075 ou 3521 – 1076.

Goiânia, ____/____/____

Nome: _____

Assinatura: _____

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____,
RG/ CPF/ n.º de prontuário/ n.º de matrícula _____,
abaixo assinado, concordo em participar do estudo ***Efeito de suplemento a base de cromo na sensibilidade à insulina em portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, Goiânia, Goiás, Brasil***, como sujeito. Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pelas pesquisadoras *Marília Mendonça Guimarães* e *Maria Sebastiana Silva* sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento nesta unidade de saúde.

Local e data: _____

Nome e Assinatura: _____

ANEXO D. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) – Versão curta



**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA
VERSÃO CURTA**

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____ Idade : ____ Sexo: F () M ()

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na ÚLTIMA semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são MUITO importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- ✓ Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal.
- ✓ Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal.

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1a) Em quantos dias da última semana você CAMINHOU por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por SEMANA () Nenhum

1b) Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

2a) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades MODERADAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA).

Dias ____ por SEMANA () Nenhum

2b) Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

3a) Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

Dias _____ por SEMANA () Nenhum

3b) Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a) Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ horas ____ minutos

4b) Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas ____ minutos

ANEXO E. Normas de publicação do periódico *Diabetes Care*

Artigo 1 *Diabetes Care* Instructions for Authors

Please read the complete instructions for authors before submitting your manuscript to *Diabetes Care* via <http://mc.manuscriptcentral.com/diabetescare>.

1. ABOUT THE JOURNAL

Diabetes Care is a journal for the health care practitioner that is intended to increase knowledge, stimulate research, and promote better management of people with diabetes. To achieve these goals, the journal publishes Original Articles on human studies in the following five categories:

- 1) Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research
- 2) Epidemiology/Health Services
- 3) Emerging Treatments and Technologies
- 4) Pathophysiology/Complications
- 5) Cardiovascular and Metabolic Risk

The journal also publishes clinically relevant Review Articles, Letters to the Editor, Brief Reports, and health/medical news or points of view. Topics covered are of interest to clinically oriented physicians, researchers, epidemiologists, psychologists, diabetes educators, and other health professionals. The journal does not publish descriptions of study designs without data, papers on in vitro studies, or studies involving animals.

The editor-in-chief of *Diabetes Care*, Vivian A. Fonseca, MD, FRCP, began his term with the January 2007 issue. Dr. Fonseca's editorial team began reviewing first submissions on July 1, 2006. Effective July 1, 2011, the editorial team led by editor-in-chief William Cefalu, MD, will begin reviewing first submissions. Dr. Cefalu's editorship will begin with the January 2012 issue.

Editorial Note: Due to an increasing number of submissions and limited editorial space, manuscripts will initially be reviewed by an editorial committee and/or the editor. Manuscripts that exceed the word limit will be automatically declined, and only those that meet a priority score above the 50th percentile will be reviewed.

2. POLICIES

ADA's Publications Policy Committee follows the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), and the Committee on Publication Ethics (COPE) for guidance on policies and procedures related to publication ethics. The policies for *Diabetes Care* have been adopted from those three advisory bodies and, where necessary, modified and tailored to meet the specific content, audiences, and aims of *Diabetes Care*. Comprehensive information related to the editorial and ethical policies of *Diabetes Care* can be found in [Publication Policies and Procedures for *Diabetes Care*](#). The Association's Publications Policy Committee or Subcommittee on Ethical Scientific Publications will consider on a case-by-case basis policies that are not addressed in the policies document, which contains information related to the following topics:

Study Design
Originality and Prior Publication
Authorship and Contributions
Acknowledgments
Conflict of Interest
Clinical Trials, Systematic Reviews, and Meta-Analyses
Plagiarism
Digital Image Manipulation
Responses to Possible Scientific Misconduct
Peer Review
Editorial Decisions
Prepublication of Accepted Articles
Reuse, Post-Prints, and Public Access
Errata
Media Embargos
Advertising
Supplements

Frequently referenced segments of the document appear below.

2.1. All human investigation must be conducted according to the principles expressed in the Declaration of Helsinki. All studies involving animals must state that guidelines for the use and care of laboratory animals of the authors' institution or the National Research Council or any national law were followed.

Diabetes Care publishes only material that has not been published previously (either in print or electronically) and is not under consideration for publication elsewhere, with the exception of an abstract that is less than 400 words in length. Prior presentation of data (e.g., at a scientific meeting or via webcast) does not preclude publication in *Diabetes Care*, but should be disclosed in the Acknowledgments of the paper and in the author's comments to the editor upon manuscript submission. All submissions to the journal will be scanned for possible duplicate or prior publication using the CrossCheck/iThenticate plagiarism detection system (www.ithenticate.com/). Any article that eclipses a certain similarity threshold with another article will be closely reviewed by ADA. Authors who submit previously published work to the journal will be banned from submitting future manuscripts to the journal, and their funding body and/or institution will be notified.

All contributions, including solicited articles and symposia, are critically reviewed by the editors and/or invited referees. Reviewers' comments are usually provided to the authors. The decision of the editors is final.

2.2. Prepublication of accepted articles. To make new research readily available to subscribers, *Diabetes Care* publishes accepted articles online ahead of print weeks before the print/online issue becomes available. These articles have been copyedited, proofread, and typeset but not yet author-approved or finalized and will appear in a future issue of *Diabetes Care* in print and online.

Online Ahead of Print articles are citable by unique DOI (digital object identifier). DOIs for *Diabetes Care* articles begin with 10.2337, followed by the article

number assigned when the manuscript was submitted online via the manuscript submission system. (e.g., 10.2337/dc11-1234)

Example: Kohler C, Norton H, Farber K, Briggs E: How to cite a prepublished article in ADA journals. *Diabetes Care* 10.2337/dc11-1234

2.3. Embargo dates. If you are interested in reporting on a *Diabetes Care* online-ahead-of-print article, please visit <http://care.diabetesjournals.org/misc/embargoinfo.pdf> for specific instructions and conditions. Articles that were not prepublished are embargoed until they appear in an issue of *Diabetes Care Online*.

2.4. NIH's PubMed Central. Beginning with the July 2008 issue, the American Diabetes Association will deposit all final print articles accepted for publication in *Diabetes Care* in PubMed Central, a repository of peer-reviewed research maintained by the National Institutes of Health. ADA provides this service at no cost to authors. Articles are accessible on PubMed Central 12 months after the date of final publication in *Diabetes Care*. Authors may submit the accepted version of their *manuscript* to their funding body's repository immediately upon acceptance.

2.5 Clinical Trials. The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) defines a clinical trial as "any research study that prospectively assigns human participants or groups of humans to one or more health-related interventions to evaluate the effects on health outcomes." All clinical trials submitted to *Diabetes Care* must be registered with an approved ICMJE clinical trial registry (ClinicalTrials.gov, www.ISRCTN.org, www.actr.org.au, www.umin.ac.jp, and www.trialregister.nl), *Diabetes Care* accepts registration of clinical trials in any of the primary registers that participate in the WHO International Clinical Trial Registry Platform. Posting clinical trial results exceeding more than 500 words in the clinical trials registry is considered prior publication. Posting results in the form of a structured abstract (less than 500 words) or table is not considered prior publication. For definitions and further information, please see ICMJE's clinical trials registration policy found in ICMJE's Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Please be sure to include the unique trial number and the name of the registry (e.g., NCTXXXXXXXX, ClinicalTrials.gov; or ISRCTNXXXXXXXX, www.ISRCTN.org) on the manuscript's title page.

3. EDITORIAL OFFICE CONTACT INFORMATION

Diabetes Care Editorial Office 5110 Commerce Square Dr., Suite G
Indianapolis, IN 46237

phone: (317) 354-1508, ext 1782 fax: (317) 859-3592

e-mail: diabetescare@diabetes.org

Lyn Reynolds, Editorial Office Manager

Shannon Potts and Jane Lucas, Peer Review Managers

Rita Summers, Editorial Assistant

Joan Garrett, Editorial Secretary

4. FORMS AND REQUIREMENTS

4.1. Each author, including authors of letters, must read all three sections, check the appropriate boxes, sign, and print their names on the **Manuscript Submission Form** and denote individual author contributions below each signature (attach additional pages if necessary). The manuscript submission form addresses ADA's policies on 1) originality and authorship, 2) copyright assignment, and 3) potential conflict of interest and addresses permission policies related to **reuse** and **post prints**. ADA will accept ICMJE's Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest.

It is recommended that manuscript submission forms be scanned and uploaded with the article files. If this is not possible, the corresponding author may fax (317-859-3592) or email the completed form for all authors to the Editorial Office immediately after submission. Submissions will not be considered complete until the form has been received.

The **corresponding author** designated on the title page will be the only person notified when proofs become available. (For further information, see Submitting a Manuscript Section 7.1.1)

4.2. **Statement of Originality and Authorship.** *Diabetes Care* subscribes to the requirements stated in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals that authorship implies substantial contributions to conception and design or analysis and interpretation of data and drafting of the article or critical revision for important intellectual content. The editor reserves the right to query authorship contribution.

Writing groups: All collaborators should be listed at the end of the paper in the Acknowledgments (if no more than two or three short paragraphs) or in a separate supplemental online-only file.

Author contribution paragraph: As of March 1, 2010, authors are required to include a paragraph in the Acknowledgments section listing each author's contribution.

Example: "C.K. researched data. L.R. wrote the manuscript and researched data. H.N. reviewed/edited the manuscript. V.S. contributed to the discussion and reviewed/edited the manuscript. N.B. researched data and contributed to discussion. V.G. wrote the manuscript."

Affiliations of those mentioned in the Acknowledgements section must also be noted.

When citing "editorial assistance" or help provided by a colleague, authors are required to list the employer/institution with which that colleague is affiliated.

Example: "The authors acknowledge the editorial assistance of Mark Smith, Global Informatics, Inc.;" "The authors thank Mark Smith, Global Informatics, Inc., for help with preparing the manuscript."

4.3. **Copyright Assignment.** The American Diabetes Association holds the copyright on all material appearing in *Diabetes Care*, unless the content is produced by an employee of the U.S. government as part of the authors' official duties. All authors must check the appropriate boxes and sign the Manuscript Submission Form, which transfers copyright to the ADA in accordance with the Copyright Revision Act of 1976. Please see the revised policy below for the **statement of provenance** and other conditions.

4.3.1. **Reuse.** Authors are permitted to reuse portions of their ADA-copyrighted work in their own work, including tables and figures, and to reuse portions or all of their ADA-copyrighted work for lecture or classroom purposes, provided that the proper citation and copyright information is given.

4.3.2. **Post-prints.** Authors are permitted to submit the accepted version of their *manuscript* to their funding body or institution for inclusion in that funding body or institution's database, archive, or repository, or to post the accepted version on their personal Web site. These manuscripts may be made freely accessible to the public upon acceptance, provided that the following two conditions are observed:

First, post-prints must include the following statement of provenance and, once the final version has been published in the journal, a link to the final published version of the paper on the journal's Web site:

This is an author-created, uncopyedited electronic version of an article accepted for publication in *Diabetes Care*. The American Diabetes Association (ADA), publisher of *Diabetes Care*, is not responsible for any errors or omissions in this version of the manuscript or any version derived from it by third parties. The definitive publisher-authenticated version will be available in a future issue of *Diabetes Care* in print and online at <http://care.diabetesjournals.org>.

Second, the version of the manuscript deposited or posted must be identical to the final accepted version, with the exception of the addition of the above statement and any changes necessary to correct errors. Authors may make changes to the posted version to correct mistakes or may issue an erratum at any time. However, the final published version of the manuscript may not be deposited, posted, or later substituted for the post-print.

4.4. **Conflict of Interest statement.** All authors must read the [ADA Policy Statement on Duality of Interest](#) and check the appropriate box on the [Manuscript Submission Form](#).

In addition to completing the Manuscript Submission Form, all submitted papers must include a conflict-of-interest statement for all authors in the Acknowledgments section. If authors have no relevant conflict of interest to disclose, this should be indicated in the Acknowledgments section.

Relevant conflict of interest (or lack thereof) should also be disclosed in the authors' comments to the editor during the submission process.

4.5. **Color Figure Approval.** For a manuscript that contains color figures and is accepted for publication, the corresponding author must complete a color printing approval form. Forms are available online through the manuscript submission process. The cost of printing in color, to be borne by the author, is \$490 U.S. per color figure. Color fees are based on individual figures as a whole, not by the part, i.e., A, B, C, etc. Authors will receive an invoice for publication fees when page proofs become available.

5. MANUSCRIPT CATEGORIES

See Section 6, [Manuscript Format and Style](#), for detailed instructions on formatting documents.)

5.1. **Original Articles.** Original Articles should be arranged in the following order: title page, structured abstract, introduction (no heading), "Research

Design and Methods,” “Results,” “Conclusions,” “Acknowledgments,” “References,” tables, and figure legends.

A **structured abstract** is required for all Original Articles and Brief Reports.

An abstract for an Original Article should not exceed 250 words. (This is not to be confused with abstracts submitted to the Annual Scientific Meeting, for which the word limit is higher.) The abstract must be self-contained and clear without reference to the text and should be written for a general journal readership. The abstract format should include four sections: “Objective” (the purpose or hypothesis of study), “Research Design and Methods” (the basic design, setting, number of participants and selection criteria, treatment or intervention, and methods of assessment), “Results” (significant data found), and “Conclusions” (the validity, limitations, and clinical applicability of the study and its results).

As of July 1, 2011 the journal will follow new formatting guidelines for new submissions: The **word count limit** for Original Articles is a maximum of 4,000 words. In addition, an original article is limited to a total combination of 4 tables and figures. Do not count words in tables, table legends, figure legends, title page, acknowledgments or references. **References** are limited to 40 citations. Exception to the word/table/figure/reference limit is rare.

A conflict-of-interest statement for all authors must be included in the main document, following the text, in the Acknowledgments section. If authors have no relevant conflict of interest to disclose, it should be indicated in the Acknowledgments section.

In the case of **multicenter studies**, authors should provide a list of participating investigators as an appendix to the paper. Papers will not be reviewed if this information is not included.

Where appropriate, **clinical and epidemiological studies** should be analyzed to see if there is an effect of sex or ethnicity. If there is no effect, it should be stated as such in the “Results” section.

Randomized Clinical Trial reporting: Authors of reports on randomized controlled trials are required to use the instructions and checklist in the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement. The instructions and checklist are designed to ensure that information pertinent to the trial is included in the study report. CONSORT information may be included in a supplemental online-only file so that it does not affect word count limitations. All **clinical trials** submitted to *Diabetes Care* for consideration of publication must be registered with a clinical trial registry approved by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Please see Section 2.5 for more information.

5.2. Brief Reports. A Brief Report can be formatted in one of two ways:

As a clinical observation/research report consisting of a structured abstract stating the study's objectives, followed by a short introduction (2–3 sentences) and four concise sections: "Research Design and Methods," "Results," "Conclusions," and "References."

As a case report/case study consisting of a structured abstract, followed by a short introduction (2-3 sentences) and four sections: "History and Examination" describes the patient and provides a brief history; "Investigation"

discusses the treatment findings and results; "Conclusions" summarizes the importance of the findings/results in one or two paragraphs; and "References." Neither format should exceed the allowed word count limit. (See Section 6, "Manuscript Format and Style," for further information.)

Brief Reports must **include a structured abstract** and may contain either one table or one figure, but not both.

The **format** of title page, margins, text, table, figure, and font size for a Brief Report is the same as for an Original Article. Manuscripts should be double-spaced, written in Arial or Times New Roman 12-point font, and saved as a .doc, .txt, or .rtf file. The figure or table must follow guidelines provided in Sections 6.2 and 6.3 of "Manuscript Format and Style."

Brief Reports should include no more than 15 **references**.

A **structured abstract** for a Brief Report should not exceed 150 words. The **word limit** for the main text is 1,000 words. Do not count words in the tables, figures, legends, the title page, acknowledgments, or references.

The abstract must be self-contained and clear without reference to the text and should be written for a general journal readership. The abstract format should include four sections that reflect the section headings in the main text.

A conflict-of-interest statement for all authors must be included in the main document, following the text, in the Acknowledgments section. If authors have no relevant conflict of interest to disclose, it should be indicated in the Acknowledgments section.

5.3. Letters to the Editor. All Letters to the Editor are published only in the online version of *Diabetes Care*. Online-only letters are still listed in the table of contents of the print version and will be assigned an "E" page number, but they should be cited by use of their DOI (digital object identifier) rather than a page number (e.g., 10.2337/dc07-XXXX).

Letters do not have abstracts, should not exceed 500 words (excluding a maximum of 5 references), and do not have tables or figures. As with all submissions, letters should be double-spaced and include a title page.

A Comment Letter is a letter that comments on a recently published article and should include the cited paper as reference 1 in the reference list. It should be submitted within 3 months of the article's printed publication.

A Response Letter is an invited letter from the cited author that replies to the comment letter and must include the comment letter as reference 1 in the reference list.

All letters require a signed Manuscript Submission Form from the authors. This must be faxed at time of submission, without exception. A conflict-of-interest statement for all authors must be included in the main document, following the text, in the Acknowledgments section. If authors have no relevant conflict of interest to disclose, it should be indicated in the Acknowledgments section.

5.4. Commentaries. *Diabetes Care* publishes Commentaries by invitation only. Commentaries normally accompany an original article or brief report and are invited by the editors. They should include a title page as with any submission, use 12-point Arial or Times New Roman font, and be double-spaced. A

commentary is limited to 1200 words and 25 references. It does not have an abstract. As with all submission, it should have a formatted title page. Signed Manuscript Submission Forms are required, including a conflict-of-interest statement for all authors in the main document. This should be placed at the end of the text, in the Acknowledgments section. If the authors have no relevant conflict of interest to declare, it should be indicated in the Acknowledgments section.

5.5. Review Articles. Review Articles are by invitation or pre-approved submission. If you would like to submit an uninvited review, you must first submit a proposal to the editors.

The proposal should include: 1) a detailed outline of the content of the proposed review; 2) a general idea of the amount of original literature to be summarized; and 3) the background of the author(s) and a description of expertise in the area to be discussed in the review (or commentary). It is anticipated that the author(s) will have worked and published in the area covered by the review. The author should also state why he/she feels this particular review is suited for *Diabetes Care* and why the review would appeal to the readership.

Lastly, the authors must disclose whether they propose to write the entire article themselves, whether they received any form of sponsorship or honorarium for the material, and whether a pharmaceutical company, or its representative, was involved in the funding or authorship. In addition, the authors must point out any potential conflict of interest with a company whose products will be discussed in the review.

All proposals should be submitted by e-mail (as Word document attachments) to Lyn Reynolds in the Editorial Office (lreynolds@diabetes.org). Proposals must be received by the first Wednesday of the month in order for it to be scheduled for discussion at the next editorial meeting (second Monday of each month) by the Editor and Associate Editors. Review Articles submitted without prior approval or invitation will be returned. All Review Articles (whether invited or by query) are subject to peer review.

Once approved, Review Articles are limited to 5000 words and 40-60 references. Review Articles do not have abstracts.

5.6 Editorials. Editorials are solicited by the Editorial Committee. As with all submissions, an editorial must include a title page and authors must provide a signed Manuscript Submission Form. The word limit for an Editorial is 1,500 words, not including references. Editorials normally do not contain figures or tables. A **conflict-of-interest statement** for all authors should be included at the end of the text or the Acknowledgments section, if one is included. Please label this section "Disclosure." If the authors have no relevant conflict of interest to disclose, please indicate so in this section.

5.7. Supplements. Supplements must be approved prior to submission. A proposal for a supplement should first be submitted to the Publications Department of the ADA (ckohler@diabetes.org) and must specify the following:

The name of the organization(s) sponsoring and funding the supplement (not merely the name of the public relations agency handling its publication).

If the supplement is based on a symposium, where and when the symposium was held and how the speakers and papers were selected.

Whether authors will be paid and, if so, how much.
If the proposal is approved, it will be forwarded to the Editor of *Diabetes Care*. Initial approval by the ADA does not commit the Editor to accept a proposal in whole or part. All manuscripts are subject to the same peer review as other manuscripts in the journal.
For complete instructions on submitting a supplement, please contact the Editorial Office.

6. MANUSCRIPT FORMAT AND STYLE: Articles must be in clear and understandable English. Non-native English authors are encouraged to seek the assistance of an English-proficient colleague, or a communications agency such as "American Journal Experts", to help improve the clarity and readability of a paper before it is submitted to the journal.

6.1. **The Main Document** includes the title page, abstract, main text, acknowledgements, disclosure, figure legends, references, and tables. Please do not use headers, footers, or endnotes in your paper.

6.1.1 **Text Composition.** Articles should be written in clear, concise English following the recommendations for scientific writing found in *Scientific Style and Format*, the Council of Science Editors (CSE) style manual (7th ed., 2006, Reston, VA, Council of Science Editors). All accepted manuscripts will be edited according to the CSE style manual and *The Chicago Manual of Style* (15th ed., 2003, Chicago, IL, The University of Chicago Press) by ADA professional publications staff. The authors are responsible for all statements made in their articles or editorials, including any editing changes made by staff. Proof pages should be read carefully.

The designations *type 1 diabetes* and *type 2 diabetes* should be used when referring to the two major forms of diabetes. Abbreviations for diabetes, such as T2D for *type 2 diabetes*, should not be used. The term *diabetic* should not be used as a noun.

All manuscripts should be double-spaced, in Arial or Times New Roman 12-point font, and saved as a .doc, .txt, or .rtf file. In addition, please do not "lock" or "page protect" your document, and avoid using footnote and endnote functions.

6.1.2. **Abbreviations and Units.** Abbreviations should be used only when necessary, e.g., for long chemical names (HEPES), procedures (ELISA), or terms used throughout the article. See the list of abbreviations that need not be defined; all others must be defined at first use. Abbreviate units of measure only when used with numbers. Abbreviations may be used in tables and figures. The CSE style manual contains lists of standard scientific abbreviations.

Clinical laboratory values and units should be in Systeme International (SI) form. Kilocalories should be used rather than kilojoules. Glycated hemoglobin should be expressed as percentage of total and as standard deviation from mean control levels.

6.1.3. **Materials.** Authors should provide the name and location (city and state/country) of the source for specified chemicals and other materials only if alternate sources are considered unsatisfactory.

6.1.4. **Title Page.** Every manuscript, including Letters and Brief Reports, must have an accompanying title page. The title page should include the title; a short

running title (less than 47 characters and spaces combined); the first name, middle initial, last name, and highest academic degree of each author; affiliation (in English) of each author during the study being reported; name, current address, telephone number, fax number, and e-mail address of the corresponding author; and the word count and number of tables and figures.

The Main Document should be in Word document format (not as a PDF). This will allow our Editorial Office to verify the word count and our production staff to turn your paper (if accepted) into an article.

6.1.5. **Font.** Text, including title and author names, should be in 12-point Arial or Times New Roman. Please avoid using boldface font. Text in tables should be no smaller than 10-point font.

6.1.6. **Margins.** Margins should be 1" at the top and bottom and 1" on the left and right sides.

6.1.7. **Section Headers.** Except for the Abstract, new sections should not begin on new pages. Each new section should immediately follow the end of the previous section. See [Manuscript Categories](#) for the proper headings.

6.1.8. **Abstract.** Please see Section 5.1.1 of [Manuscript Categories](#).

6.1.9. **Word Count Limit.** Please see instructions for the individual type of article being submitted under section 5.1.2 of [Manuscript Categories](#).

6.1.10. **Acknowledgments.** The acknowledgments are located after the main text and before the reference list. Acknowledgments should contain the author contributions paragraph, brief statements of assistance, the guarantor's name (person(s) taking responsibility for the contents of the article), funding/financial support, and reference to prior publication of the study in abstract form, where applicable.

6.1.11. **References.** The reference list should go at the end of the document, after the main text and acknowledgments (if applicable) and before the tables. Original Articles are limited to 40 references. Brief Reports are allowed 15 references. Letters are allowed 5 references. Review Articles are allowed 40-60 references and a Meta-analysis should have no more than 40 references.

Reference numbers in the text should appear in chronological order in normal type and in parentheses [e.g., "In the study by Norton et al. (23)..."]. Please do not use the footnote or endnote function to cite studies or create a reference list. A reference manager must have the ability to customize the display of references. For example, the reference application should have the option to list the references at the end of the paper, as opposed to listing the references as endnotes or footnotes at the bottom of each page, and should not embed the list in the text as a series of endnotes/footnotes. When using a reference manager (e.g., Thomson's EndNote Reference Program), don't forget to generate the list as a bibliography in a style suitable to *Diabetes Care*, and then save and submit as the final step to creating the references. Otherwise, references should be manually inserted.

All authors must be listed by first initials and last name in each reference, and please provide inclusive page numbers. Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine's [List of Journals Indexed for Medline](#); for unlisted journals, please provide complete journal titles. Material in press may be cited, but copies of such material may be requested. Authors are

responsible for the accuracy of the references. Click [here](#) for examples of how references should be formatted.

6.1.12. Supplemental Data. All supplementary data to appear online-only file should be combined in one document file (whenever possible) and uploaded separately during the submission process. It must be clearly labeled as “**Online-Only Supplemental Material.**”

All online-only files are subject to review. Content of files submitted for online use only will *not* be copyedited. As such, please review the information carefully before submitting. In addition, supplemental Online-only material *must* be referenced in the text at least once (e.g., “Supplemental Table S1”)

Lists that include names of **principal investigators or writing groups** may be included in print as an Acknowledgement if no more than 150 words and should not be counted in the word count.

Note: Please include a comment to the editor justifying the necessity of online supplemental materials. Allowance of online supplemental materials is at the discretion of the Editorial Committee.

Do not put online supplemental material in the main document. Instead, it should be uploaded as a separate document.

6.2. Tables. Each table should be inserted on a separate page at the end of the document with the table number, title, and legend indicated. Table legends should be inserted below the table and not be included inside the table. Tables should be created using Word and the "Insert Table" command. Please use Arial or Times New Roman font, no smaller than 10-point. Tables with internal divisions are not allowed (Tables 1A and B) and should be submitted as individual tables (Tables 1 and 2).

6.3. Figures. *Diabetes Care* uses digital publishing methods throughout the journal production process. If your article is accepted, it will be published both in the printed journal and online. The following sections provide information on how to format your figures to ensure the best possible reproduction of your images.

Size. Figures should be produced at the size they are to appear in the printed journal. Please make sure your figures will fit in one, two, or three columns in width. Multi-paneled figures should be assembled in a layout that leaves the least amount of blank space.

1 column = 13 picas wide, 2.2 in, 5.6 cm

2 columns = 28 picas wide, 4.6 in, 11.7 cm

3 columns = 41 picas, 6.8 in, 17.3 cm

Font. At 100% size, fonts should be 8-10 points and used consistently throughout all figures.

Text. Information on the axes should be succinct, using abbreviations where possible, and the label on the y-axis should read vertically, not horizontally. Key information should be placed in any available white space **within** the figure; if space is not available, the information should be placed in the legend. In general, figures with multiple parts should be marked A, B, C, etc., with a description of each panel included in the legend rather than on the figure.

Line and bar graphs. Lines in graphs should be bold enough to be easily read after reduction, as should all symbols used in the figure. Data points are best marked with the following symbols, again assuring that they will be readily

distinguishable after reduction: ○ ● □ ■ △ ▲. In the figure legend, please use words rather than the symbols; e.g., "black circles = group 1; white squares = group 2; black bars = blood glucose; white bars = C-peptide." Bars should be black or white only, unless more than two datasets are being presented; additional bars should be drawn with clear bold hatch marks or stripes, **not** shades of gray.

Line or bar graphs or flow charts with text should be created in black and white, **not** shades of gray, which are difficult to reproduce in even tones.

Formatting digital figures files for print and online reproduction. To meet ADA's quality standards for publication, it is important to submit digital art that conforms to the appropriate resolution, size, color mode, and file format. Doing so will help to avoid delays in publication and maximize the quality of images, both online and in print. Please refer to [ADA's Digital Art Guidelines](#) when preparing your files. If you are unable to provide files that meet the specifications outlined in the Guidelines, you may submit your original source files (files from the program in which they were originally created).

Reproductions. If materials (e.g., figures and/or tables) are taken from other sources, the author must provide written permission for reproduction from the original publisher and author at the time of submission. In addition, the source should be cited at the end of the figure legend.

Digital image manipulation. The American Diabetes Association has adopted the statement developed by the [Journal of Cell Biology](#) as its policy on the manipulation of digital images:

"No specific feature within an image may be enhanced, obscured, moved, removed, or introduced. The grouping of images from different parts of the same gel, or from different gels, fields, or exposures must be made explicit by the arrangement of the figure (i.e., using dividing lines) and in the text of the figure legend. Adjustments of brightness, contrast, or color balance are acceptable if they are applied to the whole image and as long as they do not obscure, eliminate, or misrepresent any information present in the original, including backgrounds. Without any background information, it is not possible to see exactly how much of the original gel is actually shown. Non-linear adjustments (e.g., changes to gamma settings) must be disclosed in the figure legend."

All digital images in manuscripts accepted for publication will be scanned using image forensics software for any indication of improper manipulation. Cases of questionable or inappropriate image alterations will be referred to the Association's Subcommittee on Ethical Scientific Publications (ESP). The ESP may request the original data from the authors for comparison to the prepared figures. If the authors fail to provide the original data, the acceptance of the manuscript will be revoked. Cases of deliberate misrepresentation of data will result in revocation of acceptance, and will be reported to the corresponding author's home institution and/or funding agency as appropriate.

For examples of what constitutes improper digital manipulation (as well as other forms of scientific misconduct), ADA encourages authors to refer to the 2006 editorial by the *Journal of Clinical Investigation* titled "[Stop Misbehaving!](#)" In addition, authors are encouraged to refer to [Adobe's white paper](#) on using

Photoshop CS3 Extended in biomedical imaging. The paper provides useful information on maintaining image integrity, editing nondestructively, and the medical and scientific image workflow.

7. SUBMITTING A MANUSCRIPT

Please read the complete instructions for authors before submitting your manuscript to *Diabetes Care* via <http://mc.manuscriptcentral.com/diabetescare>. Your manuscript should be submitted under the **user account** of the designated **corresponding author** (the contact person listed on the title page of the manuscript). If the corresponding author does not have a user account, please follow the instructions on the submission site. *Please allow 24-48 hours for a user account to be created.*

Useful Tips:

In the File Upload Center, you will be able to browse your computer for the files associated with your manuscript. When you upload each file, be sure to choose a designation from a pull-down menu that describes the file content (e.g., "Main Document," "Figure," "Table," etc.). In addition, please make sure each file name clearly describes its content (e.g., "figure1.jpg," "table2.doc," "coverletter.doc," etc.).

The system automatically converts files to PDF files. Please do not upload PDF files except for signed Manuscript Submission Forms. Also, please do not upload zip files, docx or pptx files.

A **Instructions for submitting revised manuscript** are included in the initial decision letter; revisions must meet all formatting requirements and word limits; no exceptions will be made. In addition, all signed manuscript forms must be faxed to the Editorial Office by the time the revision is submitted. If complete forms have not been received, it is likely that the revision will be unsubmitted. Receipt of forms may be verified by contacting Joan Garrett (jgarrett@diabetes.org).

Revisions should be created by selecting "manuscripts with decisions" from the Author Center menu. Find the manuscript to be revised in the manuscript list. Click "create a revision" in the right column and a revision file will be created automatically. Revisions submitted under a new manuscript number will be returned to the author for proper submission.

When revising your manuscript, please show corrections by track changes or a colored font to show additions and strikeout to show deleted text. Be sure to respond to all reviewer comments on the original submission.

If you are submitting a revision, please include only the latest set of files. If you have updated a file, upload only the revised file. Do not include originally submitted files. Figures and tables must be uploaded with each version.

Important: If it is a second or third revision, please indicate that the previously converted figures from the first revision are acceptable and may be used for print production if accepted.

Once your text and image files are uploaded, please view these files to ensure they appear legibly and that all special characters have translated properly. Do not click "Submit Manuscript" until you are satisfied with the quality of the proofs. If you are having trouble uploading files, please click on the "Help" button in the

top right corner of the manuscript submission screen or contact the [Editorial Office](#) for guidance.

8. ACCEPTED MANUSCRIPTS

8.1. **Prepublication.** For detailed information on publish-ahead-of-print articles, see Section 2.2 of [Policies](#).

8.2. Accepted manuscripts will be scheduled for publication as soon as possible.

The designated corresponding author will receive notification of availability of page proofs by e-mail. Corrections should be returned to the Editorial Manager (see contact info below) by fax or e-mail within 24 hours of receipt of the proof. Failure to do so may delay the publication of the article.

Correspondence concerning the copyediting and proofreading of accepted manuscripts should be addressed to Valentina Such, Editorial Manager, Diabetes Care, American Diabetes Association, 1701 North Beauregard St., Alexandria, VA 22311; tel: 703-299-2083; fax: 703-253-4870; e-mail: vsuch@diabetes.org.

Correspondence concerning the production of accepted articles and availability of page proofs should be addressed to Amy Spears, Production Manager, American Diabetes Association, 1701 North Beauregard St., Alexandria, VA 22311; tel: 703-299-2033; fax 703-253-4870; e-mail: aspears@diabetes.org.

9. FINANCIAL OBLIGATIONS

Page charges are assessed for Original Articles and Brief Reports to help defray costs of publication. The charge is \$90 per page. As noted under [Color Figure Approval](#) (*Section 4.5.*), each color figure printed will incur a charge of \$490. The corresponding author will receive via e-mail a pro forma invoice, as well as a reprint order form, when page proofs become available. Unless otherwise indicated, ADA will assume that the corresponding author is taking responsibility for payment.

Updated June 1, 2011

ANEXO F. Normas de publicação do periódico *Nutrition*

Artigo 2 – Nutrition Guide for Authors

Nutrition provides an international forum for professionals interested in the applied and basic biomedical nutritional sciences, and publishes papers both of clinical interest and of scientific import. Investigators are encouraged to submit papers in the disciplines of nutritionally related biochemistry, genetics, immunology, metabolism, molecular and cell biology, neurobiology, physiology, and pharmacology. Papers on nutrition-related plant or animal sciences which are not of direct relevance to man, whereas occasionally of interest are not the main focus of the Journal.

CONDITIONS OF PUBLICATION — ETHICAL AND LEGAL CONSIDERATIONS

All material submitted to *Nutrition*, for any section of the journal, is considered for publication on the understanding that authors (including all coauthors) agree to *Nutrition's* publication policies as stated in this section of the Guidelines to Authors

In the event of non-compliance with these conditions of publication, including issues that surface after a contribution is published, *Nutrition's* rights include: sending a notice of failure to comply to authors' employers and funding agencies; and/or informing readers via a published correction/retraction; the latter is linked to the original contribution via electronic indexing and becomes part of the formal published record.

Research/publication misconduct is a serious breach of ethics. Such misconduct includes:

- i) Redundant or duplicate publication by same author(s),
- ii) Publication in another source by the same author(s) without acknowledgement or permission from the publisher, or

- iii) Plagerism or self-plagiarism (publication of material without acknowledging original author source).
- iv) Fabrication of data, not substantiable via review of research records.

Should such publications occur, editorial action would be taken. In certain cases, secondary publication is justifiable and even beneficial; however, such circumstances should be prospectively discussed with and agreed upon by the Editor-In-Chief.

Nutrition will not accept a submission of work previously reported in large part in a published article (duplicate) or that is contained in another paper submitted or accepted for publication in *Nutrition* or elsewhere.

Authorship

Corresponding Author: One author is designated the corresponding author (not necessarily the senior author) who will be approached to clarify any issues, such as those pertaining to materials and methods, or technical comments. If *Nutrition* receives feedback from its readers concerning the published paper, the corresponding author will be contacted. It is this author's responsibility to inform all coauthors of such matters to ensure they are dealt with promptly.

The corresponding author must affirm in the cover letter at the time of submission that:

1. None of the material in the manuscript is included in another manuscript, has been published previously, or is currently under consideration for publication elsewhere. This includes symposia proceedings, transactions, books, articles published by invitation, and preliminary publications of any kind except an abstract of less than 250 words. If there is any question concerning potential overlap, the related material must be included for evaluation.
2. Ethical guidelines were followed by the investigator in performing studies on humans or animals and should be described in the paper. The approval of the institutional review board of either animal or human ethics committee must be cited in the Methods.

3. Each author must have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content of the paper and must approve of the final version of the manuscript. Authorship should be based on substantive contributions to each of the following: conception and design of the study; generation, collection, assembly, analysis and/or interpretation of data; and drafting or revision of the manuscript; approval of the final version of the manuscript. Authors are required to include a statement in the Acknowledgements to specify the actual contribution of each coauthor under the above headings.

4. If requested, the authors will provide the data or will cooperate fully in obtaining and providing the data on which the manuscript is based for examination by the editors or their assignees

Conflict of Interest

Conflict of interest regarding a manuscript exists when a participant in the peer review and publication process—author, reviewer, or editor—has ties to activities that could inappropriately influence his or her impartial judgment, whether or not judgment is in fact affected. Financial relationships with industry are usually considered to be the most important conflicts of interest. However, conflicts can occur for other reasons, such as personal relationships or academic competition. See [Competing Interest Form](#) for instructions about the competing interests statement.

CATEGORIES OF MANUSCRIPTS

Nutrition publishes a wide range of articles, which includes original investigations, review articles, rapid communications, research letters, case reports and special category manuscripts. Manuscripts must be prepared in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" developed by the International Committee of Medical Journal Editors (*N Engl J Med* 1991;324:424-428). All submissions are peer reviewed.

Original Investigation (3000-5000 words including tables, figures and references)

Original investigations are considered full-length applied (human) or basic (bench work) research reports. They cover topics relevant to clinical and basic studies relevant to man in the following areas nutritionally related biochemistry, genetics, immunology, metabolism, molecular and cell biology, neurobiology, physiology, and pharmacology. Studies in adult and pediatric populations are welcome. The work presented in the manuscript must be original; studies confirming previous observations will be considered. Other considerations of a paper's publishability are its importance to the science, the soundness of the experimental design, the validity of methods, the appropriateness of the conclusions and the quality of presentation.

Rapid Communication (1000-3000 words including tables, figures and references)

Papers representing concise and original studies of scientific importance are considered. In the cover letter the author should justify the request for Rapid Communication. The review process is 10 days, authors are allowed one revision if accepted, and the final version of the paper appears in the next available issue of the journal.

Research Letter (up to 1000 words, including up to 10 references and 1 figure or table)

A Research Letter contains new data or a clinical observation, in a format that allows for rapid publication.

Review Article (up to 5000 words including tables, figures and references)

In-depth, comprehensive state of the art reviews on a nutritional topic are welcomed. Reviews may be invited by the Editor or may be unsolicited viewpoints.

Case Report (up to 2500 words including tables figures, and references)

Case Reports include case studies of 4 or fewer patients that describe a novel situation or add important insights into mechanisms, diagnosis or treatment of a disease.

Editorial (up to 1000 words including tables, figures and references)

Editorials express opinions on current topics of interest, or provide comments on papers published in *Nutrition* or other journals. Editorials are generally solicited by one of the Editors.

Correspondence (Letter to the Editor) (1000 words including tables, figures and references)

Opinion pieces concerning papers published in *Nutrition* are particularly welcomed and all submissions are subject to editing. Letters commenting on past-published papers are sent to the corresponding author for a response. Letters are selected for their relevance and originality; not all letters submitted can be published.

Meeting Proceedings (up to 2500 words including tables, figures and references)

Reports of meeting proceedings are synopses of scientific meetings of interest to *Nutrition's* audience. Authors should e-mail the Editor to solicit potential interest 8 weeks prior to conference.

Collections of abstracts representing the proceedings of organizational meetings are not subjected to customary peer review. It is the view of the Editorial Board that it is of service to the nutrition community to present such material as promptly as possible.

Hypothesis (up to 3000 words including tables, figures and references)

Novel insights into a significant questions or clinical issues are welcome, and will be peer reviewed. As the definition of “hypothesis” suggests, articles of this type

should be, although they lack direct experimental evidence, closely tied to empirical data and lead to testable predictions.

Special Article (up to 5000 words including tables, figures and references)

Associated with a particular special event, invitation or announcement; for example, the annual John M. Kinney Awards papers.

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Manuscripts must be written in English. Prior to submission, it is mandatory that authors have the manuscript evaluated and edited by a native English speaker. The layout and style should adhere strictly to the instructions given under PREPARATION OF MANUSCRIPT.

Cover Letter (see AUTHORSHIP)

The cover letter should make it clear that the final manuscript has been seen and approved by all authors and that they have taken due care to ensure the integrity of their work and their personal scientific reputation. Any potential conflicts of interest should be declared, in addition to any information on prior or duplicate publication (see Ethical and Legal Considerations).

Authors must recommend five potential referees, at least three of whom should be from outside the country of the principal author, together with their e-mail addresses. While *Nutrition* does not guarantee these reviewers will be called upon, these suggestions may facilitate the editorial decision. It is *Nutrition's* experience that friends are the harshest critics while investigators in the same field are the most objective. Also include any person(s) who should not be considered a potential reviewer.

SUBMISSION PROCEDURE - PREPARING ELECTRONIC MANUSCRIPTS

As of 15 March 2005 all new manuscripts must be submitted through *Nutrition's* online submission and review Web site (☞ <http://ees.elsevier.com/nut/>). Use the following guidelines to prepare your submission. Via the "☞ [Author Gateway](#)"

page of this journal you will be guided stepwise through the creation and uploading of various files. Once the uploading is done, the system automatically generates an electronic (PDF) proof (which is then used for reviewing). The corresponding author will be informed via e-mail that a PDF of the submission has been created and that approval is required from the corresponding author to begin the review process. Be sure to keep a backup copy of your paper for reference and safety. All correspondence should be with the Regional Editorial Offices. If a paper is accepted, the Production Office will correspond with the author via e-mail.

For online submission authors are requested to submit the text, tables and artwork in separate documents in electronic form to <http://ees.elsevier.com/nut/>. In an accompanying cover letter, authors should state that the manuscript, or parts of it, have not been and will not be submitted elsewhere for publication.

Text files should be supplied in one of the following formats: Microsoft Word Windows or Macintosh formatted. Format your paper (tabs, indents, etc.) consistently. Once a manuscript has been accepted, most formatting codes will be removed or replaced so there is no need to use excessive layout styling. Do not use options such as automatic word breaking, justified layout, double columns or automatic paragraph numbering. However, do use bold face, italic, subscripts, and superscripts for scientific nomenclature.

When preparing tables, if you are using a table grid, please use only one grid for each separate table and not a grid for each row. If no grid is being used, use tabs to align columns, not spaces.

Graphic files: see Artwork Instructions under Instructions for Authors on *Nutrition's* website within Science Direct for guidelines for preparing electronic artwork: (Note: Only TIFF, EPS, or PDF formats are acceptable formats). Each figure should be a separate file and not be embedded in the text. All graphic files must be submitted in sufficiently high resolution (300dpi for grayscale or color images and 600-1000 dpi for line art) to allow for printing.

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be typewritten, using DOUBLE SPACING and 1-inch margins. Pages should be numbered consecutively starting with the title page.

Title Page

This should include 1) title of paper (use no abbreviations, limit: 120 characters with spaces), 2) running head of fewer than 55 characters with spaces, 3) full names of all authors with highest academic degree(s); 4) affiliations of all authors; 4) role of each author in the work (see Authorship); 5) a word count for the entire manuscript (including figures and tables), and the number of figures and tables, 4) the complete mailing address (including telephone, fax, and e-mail address of the corresponding author for e-mailing of proofs and reprint requests).

Acknowledgments

Acknowledge only persons who have made substantive contributions to the study. Authors are responsible for obtaining permission of everyone acknowledged by name. If the name of the individual performing statistical consultation is not included with authors, acknowledgment must include name and degree of statistician. Acknowledge all funding and material support, both direct and indirect for the work represented by the manuscript; include commercial, institutional, and other forms of support.

Abstract

Abstracts should be no more than 250 words, in accordance with Medline limitations. The structured abstract for an original investigation should be organized as follows:

Objective. The abstract should begin with a clear statement of the precise objective or question addressed in the paper. If a hypothesis was tested, it should be stated.

Research Methods & Procedures. The basic design of the study and its duration should be described. The methods used should be stated, the statistical data/methods provided and referenced.

Results: The main results of the study should be given in narrative form. Measurements or other information that may require explanation should be defined. Levels of statistical significance should be indicated, including other factors crucial to the outcome of the study.

Conclusion(s) State only conclusions that are directly supported by the evidence and the implications of the findings.

Key Words: 5—7 key words or phrases should be provided which should be selected from the body of the text and not duplicate title words.

Structure of Text

Introduction: Context of study.

Materials and Methods: Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference; only relevant modification should be described.

Results: These should be clear and concise and not duplicate data in Tables.

Discussion: This should be relevant to the results and placed in context of the current literature.

Conclusion: (no longer than 50 words) Summarize your findings.

References

References are numbered sequentially in the order in which they first appear in the text in square brackets. All references cited in the text should be listed at the end of the manuscript on a separate page. All items in the reference list should be cited in the text and conversely, all references cited in the text must be presented in the list. The Journal has adopted the Vancouver style, citing the first six authors and then adding et al. and uses page ranges.

References to periodicals should be as follows: name and initials of authors, title of paper, abbreviated journal title (conforming to those used in *Index Medicus*), year, and first and last pages of the article.

Book references should be as follows: author, initials, title of book, title of series and volume number (if applicable), publisher and city, and year. Multi-author books or to proceedings printed in book form should be similar to those for monograph books.

Article

Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem* 1957;266:497-509.

Article in Book

Johnson RK. Energy. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. *Krause's food, nutrition & diet therapy*. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000, p. 19-30.

Book

Kline P. *The handbook of psychological testing*. London: Routledge; 1993. The authors are responsible for the accuracy, relevance, and completeness of each reference.

For references to articles in press, supply the name of the journal. References to unpublished material, including written (not verbal) personal communications, should be included parenthetically in the text with investigators' names and initials.

Figures

Legends to Figures: Figure legends should be concise and clear and should not duplicate the body of the text. Each illustration must have a title and an explanatory legend. The title should be part of the legend and not be reproduced on the figure itself. The legends should be placed on a separate page at the end of the manuscript and begin with the number of the illustration they refer to. All symbols and abbreviations used in the figure including statistical information must be explained.

Figures and other graphic material: May be formatted in any common file format, such as TIFF, GIF, JPG, or BMP as long as quality and resolution are borne in mind.

All material submitted must have been originally produced with proportions that will remain legible when reduced to the width of a one-half page column in the final publication (Column width: 20 picas, 3½", 8.3 cm). Text font size should be consistent both within each figure and among all figures in the document.

Authors are responsible for applying for permission for both print and electronic rights for all borrowed materials and are responsible for paying any fees related to the applications of these permissions.

Color Reproduction: If a manuscript containing color figures undergoes peer review and acceptance, it must be published with color figures. Authors are required to pay for the printing of color figures (\$650 for the first figure in an article, \$100 for every additional figure in the article).. If the author does not wish to pay for printing color figures, then the manuscript's figures must be in black and white at the time of submission and during the review process.

Tables

These should be typed double-spaced with each table on a separate page. Legends should contain sufficient information to provide an adequate understanding of the table by the reader without reference to the text.

Copyright

Publications are made subject to copyright for the protection of the authors and the publisher. A Transfer of Copyright Agreement will be sent to the corresponding author along with the page proof. The form must be completed and returned to the publisher before the article can be published.

MANUSCRIPT PROCESSING AND REVIEW

Review Process: All contributions selected for peer review are sent to at least two, independent reviewers, designated by the editors. Authors are required to suggest suitable independent referees and may also request that *Nutrition*

excludes one or two (but no more) individuals or laboratories if there is a specific, declared conflict of interest.

Nutrition's editors may seek advice about submitted papers from technical and statistical referees on any aspect of a paper that raises concerns. These may include ethical issues or issues of data or materials access. As in all publishing decisions, the ultimate decision whether to publish is the responsibility of the Editor of the journal concerned.

Decisions: The single most important criterion for acceptance is the originality of the work. However, a decision to accept is not solely based on the scientific validity of the paper's content. Other factors affecting decisions include the extent and importance of new information in the paper compared with papers previously published or under consideration; the Journal's need to represent a wide range of topics and the overall suitability for *Nutrition*. Decision letters usually, but not always convey all factors considered for a particular decision. Occasionally the comments to the author may appear to be inconsistent with the editorial decision, which takes into consideration confidential reviewers' comments to the Editor as well as the above factors.

Author Checklist for Manuscript Submission

- 1) Double-spaced manuscript in PDF or MS Word-compatible format; with structured abstract, pages numbered, running head, key words, author(s)' full names, degrees and affiliations.
- 2) Photos, legends, tables, and/or figures numbered sequentially (see Color Reproduction).
- 3) Cover letter including statement regarding declaration of authorship, of scientific integrity, and of any potential conflict of interest (See Competing Interest Form).
- 4) Address, e-mail, phone number and FAX number of corresponding author.
- 5) Names and e-mail addresses of 5 potential referees.

PUBLISHING AND REPRINT INFORMATION

Accepted papers are sent to the publisher, Elsevier, upon acceptance. They will be immediately copyedited, typeset, and sent to authors for review. Articles will be uploaded to *Nutrition* online under the heading 'Articles in Press' for preprint viewing by subscribers as soon as author corrections are implemented.

Reprints: Forms for ordering article reprints are e-mailed to each contributor with the page proof and should be returned with the correct proofs. Authors do not receive free reprints and therefore are responsible for ordering their own reprints from the publisher. Prospective ordering of reprints is less expensive than retrospective. Bulk reprints are arranged via Elsevier.

Manuscripts from outside of North America should be directed to the appropriate Regional Editor.

African Office

Demetre Labadarios, MD
Department of Nutrition
University of Stellenbosch
Tygerberg 7505 South Africa

Australasian Office

Ibolya Nyulasi, MSc, MDAA
The Alfred Healthcare Group
Nutrition Services, Alfred Hospital
Victoria, Australia

European Office

Alan Shenkin, PhD, FRCP, FRCPATH
Department of Clinical Chemistry
University of Liverpool
Liverpool L69 3GA, UK

Japan Office

Harumasa Ohyanagi, MD, PhD
Department of Surgery II

Kinki University School of Medicine
Osaka, Japan

Latin American Office

Isabel Correia, MD, PhD
Belo Horizonte, MG
30140-090 Brazil

North American and India Office

Michael Meguid, MD, PhD
Editor-in-Chief
c/o Department of Surgery
SUNY Upstate Medical University
Syracuse, NY 13210 USA

Sponsored Articles:

Nutrition offers authors or their institutions the option to sponsor non-subscriber access to their articles on Elsevier's electronic publishing platforms. For more information please click [here](#).

APÊNDICES

APÊNDICE A. Ficha de triagem do paciente

UBS: _____ Equipe: _____

Nome: _____

Número do prontuário: _____

Data da coleta: ___ / ___ / _____. Data de nascimento: ___ / ___ / ____.

Data da última consulta: ___ / ___ / ____ Data do diagnóstico: ___ / ___ / ____.

Estado civil: () solteiro () casado () viúvo () separado/divorciado

Sexo: M () F ()

Endereço: _____

Telefone residencial: _____ Telefone celular: _____

Diagnóstico: () Diabetes melitus () Dislipidemia () Hipertensão

() Pré-obesidade () Obesidade

() Outras doenças. Quais? _____

Medicamentos	Dosagem	Horário

Atividade física: _____

Peso: _____ (kg) Altura: _____ (m) IMC: _____ (kg/m²)

Circunferência da cintura: _____ (cm)

Escolaridade: _____

Últimos exames: _____

Observações: _____

APÊNDICE B. Ficha de identificação do paciente

Data da entrevista ____ / ____ / ____	
Horário do início da entrevista ____ : ____ h	
Nome do entrevistador _____	
Número do paciente _____	
Questionário	
01. Distrito Sanitário (1) Leste	
02. Unidade Básica de Saúde _____	
03. Prontuário _____	
04. Qual é o seu nome? _____	
05. Endereço completo _____	
Telefones: Res. _____ Cel. _____ Recado _____	
06. Cor (observar e marcar) (1) branca (2) parda (3) negra (4) outra Qual? _____	
07. Sexo (observar e marcar) (1) feminino (2) masculino	
08. Qual é a sua data de nascimento? ____ / ____ / ____	
09. O (A) senhor (a) tem marcapasso no coração? (0) não (1) sim	
10. O (A) senhor (a) já teve (ou tem) doença renal? (0) não (1) sim	
11. O (A) senhor (a) já teve (ou tem) anemia? (0) não (1) sim	
12. O (A) senhor (a) sente alguma indisposição ou mal estar? (0) não (1) sim	
13. (Somente para mulheres) A senhora está gestante? (0) não (1) sim	
13. O (A) senhor (a) usa insulina? (0) não (1) sim	
14. Quais os remédios o senhor (a) costuma tomar todos os dias? (pedir a embalagem)	
Nome e posologia	Tempo de uso (meses)
15. Há quanto tempo o (a) senhor (a) tem diabetes?	
(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (0) (anos)	
(1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (0) (meses)	
16. (Apenas para mulheres) Qual a data da última menstruação? ____ / ____ / ____	
Horário do fim da entrevista ____ : ____ h	
Paciente atende aos critérios de inclusão? () sim () não	

APÊNDICE C. Ficha de antropometria

1. Distrito Sanitário Leste	4.Nome
2. Unidade Básica de Saúde	
3. Prontuário	

Indicadores antropométricos e de composição corporal	Primeiro exame Data: / /	Segundo exame Data: / /	Terceiro exame Data: / /
	Resultado	Resultado	Resultado
Peso (kg)			
Altura (m)			
Circunferência da cintura (cm)			
Data da última menstruação			
Atividade Física			
Gordura corporal (%)			
Gordura corporal (kg)			
Gordura ideal (%)			
IMC (kg/m ²)			
TMB (kcal/dia)			
Peso ideal (kg)			
Massa magra (kg)			
Massa magra (%)			
Água corporal (L)			
Água corporal (%)			
Água ideal (%)			

