

EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM DOENÇAS CRÔNICO-METABÓLICAS

Renata Nayane Fernandes dos Santos¹

Fabiano Henrique Rodrigues Soares²

RESUMO

A inflamação crônica de baixa intensidade está associada à prevalência de diversas doenças crônicas e é caracterizada pela elevada produção de citocinas inflamatórias. A relação entre o estado de zinco e produção de citocinas é relatada em desordens associadas com a inflamação crônica. Há evidências que a suplementação de zinco pode desempenhar efeitos benéficos na inflamação. Os benefícios da suplementação de zinco na resposta inflamatória em diversas doenças crônicas foram vistos nos estudos utilizados por essa revisão, incluindo diminuição de marcadores de inflamação e de estresse oxidativo, redução da glicose em jejum, e outros parâmetros significantes. A redução de marcadores inflamatórios na suplementação de zinco em longo prazo, tanto nas doenças crônicas quanto em idosos, parece ter correlação com os diferentes mecanismos de regulação das atividades antioxidantes, indicando que o zinco pode exercer um efeito de mediador na via anti-inflamatória. O papel inflamatório das doenças crônicas, como a obesidade e diabetes tipo 2, pode ter associação com distúrbios na homeostase do zinco, sugerindo que o mineral possui importante papel na regulação da inflamação crônica.

Palavras-chave: Zinco. Suplementação. Inflamação. Doenças Crônicas.

EFFECT OF ZINC SUPPLEMENTATION ON INFLAMMATORY RESPONSE IN CHRONIC-METABOLIC DISEASES

¹ Acadêmica do Curso de Especialização em Nutrição Clínica do Centro Universitário do Rio Grande do Norte. E-mail: renatanayane@hotmail.com

² Professor Orientador do Curso de Especialização em Nutrição Clínica do Centro Universitário do Rio Grande do Norte. E-mail: fsfitness@hotmail.com

ABSTRACT

The low intensity chronic inflammation is associated with the prevalence of several chronic diseases and is characterized by high production of inflammatory cytokines. The relationship between the state of zinc and cytokine production is reported in disorders associated with chronic inflammation. There is evidence that zinc supplementation may play beneficial effects in inflammation. The benefits of zinc supplementation in the inflammatory response in several chronic diseases were seen in the studies used by the review, including decreasing inflammation and oxidative stress markers, reducing fasting glucose, and other significant parameters. The reduction in inflammatory markers in the zinc supplementation in the long term, both chronic diseases and in elderly, it seems to be correlated with different mechanisms of regulation of antioxidant activity, indicating that zinc may play a mediating effect on the anti-inflammatory pathway. The role of chronic inflammatory diseases such as obesity and type 2 diabetes can be associated with disturbances in zinc homeostasis, suggesting that the mineral has an important role in the regulation of chronic inflammation.

Keywords: Zinc. Supplementation. Inflammation. Chronic Diseases.

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são doenças multifatoriais e de caráter de longa duração, se desenvolvem ao longo da vida sendo responsáveis por 63% das mortes a nível global ou 36 milhões das mortes que ocorreram em 2008, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WORLD..., 2014). A inflamação crônica de baixa intensidade está associada à prevalência de diversas DCNT. Os marcadores da inflamação, em especial a proteína C reativa (PCR), são apontados como fator de predisposição a essas doenças (GERALDO; ALFENAS, 2008).

O zinco é um micronutriente essencial que apresenta diversas funções no organismo, incluindo ação na defesa do sistema antioxidante, atuando como cofator de enzimas que participam da fluidez e estabilidade de membranas celulares,

prevenindo danos causados pela inflamação e produção de espécies reativas de oxigênio (BAO, 2010). O amplo envolvimento do zinco no sistema imune inclui a habilidade de influenciar a produção e sinalização de inúmeras citocinas inflamatórias, que são hormônios proteicos conhecidos como mediadores e reguladores de respostas imunes e inflamatórias, em variados tipos de células (FOSTER; SAMMAN, 2012; PRADO et al. 2009).

Inflamação crônica é caracterizada pela elevada produção de citocinas inflamatórias. A relação entre o estado de zinco e produção de citocinas é relatada em desordens associadas com a inflamação crônica. As concentrações elevadas de glicocorticóides conduzem a uma redução do zinco plasmático e um aumento na captação de zinco pelo fígado, demonstrando a participação sinérgica de marcadores de inflamação como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (TNF- α), e glicocorticóides sobre o comportamento metabólico do zinco (FEITOSA, et al., 2013).

A deficiência em zinco foi relacionada com o aumento as concentrações de citocinas inflamatórias e indução da apoptose e disfunção células endoteliais. Há evidências que a suplementação de zinco pode desempenhar efeitos benéficos na inflamação (KIM; AHN, 2014).

Nessa revisão, o papel da suplementação de zinco na resposta inflamatória das doenças crônico-metabólicas foi avaliado.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o banco de dados da LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane, SciELO e na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Foram utilizadas as palavras chave: “zinco”, “inflamação” com as combinações entre “crônica”, “obesidade”, “diabetes”, “cardiovascular” e “suplementação”. O resultado total de 72 artigos encontrados, sendo destes 55 estudos com humanos, outros 48 foram excluídos por não investigarem suplementação e/ou doença crônico-metabólica, e finalmente 6 artigos científicos e 1 tese incluídos.

3 RESULTADOS

Os benefícios da suplementação de zinco na resposta inflamatória em diversas doenças crônicas foram vistos em 5 dos 7 estudos utilizados por essa revisão, incluindo diminuição de marcadores de inflamação e de estresse oxidativo, redução da glicose em jejum, e outros parâmetros significantes, demonstrados na tabela 1.

Tabela 1 – Efeitos da suplementação de zinco em doenças crônicas

Autor, ano	Participantes	Dose Zinco/Tempo	Variantes
Prasad, 2009	a) adultos e idosos; b) pacientes com anemia falciforme	a) 45mg/dia/48 semanas; b) 25mg/três vezes ao dia/12 semanas	Não citou os resultados, apenas comentou se aumentou/diminuiu a) Redução do TNF- α e marcadores de estresse oxidativo; b) Redução do TNF- α e IL-1
Kelishad et al, 2010	60 crianças obesas pré-púberes	20mg/dia/8 semanas	PCR-us: 26,05 \pm 0,5 \rightarrow 22,94 \pm 6,51 apoA: 0,54 \pm 0,03 \rightarrow 0,50 \pm 0,04 apoB: 73,30 \pm 11,84 \rightarrow 69,89 \pm 11,67 Leptina: 26,05 \pm 8,16 \rightarrow 22,94 \pm 6,51 Glicose jejum 87,21 \pm 8,10 \rightarrow 80,59 \pm 8,20 Insulina 22,38 \pm 9,97 \rightarrow 19,51 \pm 7,75 HOMA: 4,85 \pm 1,62 \pm 3,91 \pm 1,54 Redução da PCR-ultrassensível, apo A e B, CT e LDL, leptina e marcadores de resistência à insulina
Sena-Evangelista, 2010	76 adultos e idosos com aterosclerose coronariana	30mg + 150 μ g de selênio/16 semanas	Não citou resultados, mas gráficos comparativos sem os resultados exatos Menciona que a suplementação de minerais não influenciou os biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação
Foster; Samman, 2012	a) adultos e idosos; b) adultos e idosos;	a) 45mg/dia/26 semanas; b) 10mg/dia/7 semanas	Não citou os resultados, apenas comentou se aumentou/diminuiu; a) Redução da IL-6; b) Aumento da IL-6

Foster, Petoks e Samman, 2013	48 mulheres com diabetes tipo 2	40mg/12 semanas + 2000mg de ALA	IL-1: 1,03±0,55→1,13±1,00 IL-6: 1,88±0,56→0,93±0,36 TNF: 10,3±1,1→9,3±1,0 PCR: 1,2±0,8→0,9±0,7
Ruz et al, 2013	Pacientes com diabetes tipo 2	a) Não relatado/6 meses ou menos b) 150mg/dia/6-8 semanas	Não citou os resultados, apenas comentou se aumentou/diminuiu a) Redução da glicemia em jejum e Hb-A1c b) Melhoria da glicemia em jejum e da neuropatia periférica
Kim; Ahn, 2014	65 mulheres obesas e não obesas	30mg/dia/8 semanas	PCR: 36,7±46,4→23,7±34,1 TNF: 16,1±7,1→13,9±4,9 IL-6: 0,9±1,2→0,2±0,6 Redução da PCR-ultrassensível, TNF-α e IL-6

Fonte: Revisão sistemática na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando o banco de dados da LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane, SciELO e na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), 2016.

A dosagem de suplementação de zinco foi variável nos estudos, estando entre 10mg a 150mg, sendo dois que utilizaram associações (selênio e ácido alfa-linolênico), os quais não houveram efeitos significantes relatados. A duração do tratamento também apresentou bastante diversidade (entre 6-8 semanas a 48 semanas). A redução da PCR ou PCR-ultrassensível foi referida em três estudos, interleucinas (1 ou 6) em quatro, e do TNF-α em dois. Efeitos de melhoria relacionados à diabetes foram encontrados em dois dos estudos. Já o aumento da IL-6 foi exposto na suplementação de 10mg/dia em curto prazo (7 semanas).

4 DISCUSSÃO

A redução de marcadores inflamatórios, como a PCR, Interleucinas e TNF-α na suplementação de zinco em longo prazo, tanto nas doenças crônicas quanto em idosos encontrada nos estudos dessa revisão, parece ter correlação com os diferentes mecanismos de regulação das atividades antioxidantes, indicando que o zinco pode exercer um efeito de mediador na via anti-inflamatória. Os antioxidantes enzimáticos, como a superóxido dismutase (SOD), possui zinco em sua estrutura

são responsáveis pela inativação de espécies reativas de oxigênio (PRASAD, 2009).

Os biomarcadores da inflamação, em especial a PCR, têm sido apontados como preditores da ocorrência de doenças cardiovasculares. Tanto na resposta de fase aguda quanto na crônica, mediadores inflamatórios agem de local ou sistematicamente, ativando outras células envolvidas com o processo inflamatório (células endoteliais, fibroblastos e células do sistema fagocítico mononuclear), expandindo a resposta inicial ao agente danoso (WORLD..., 2014).

A agressão endotelial por fatores de risco das doenças crônicas, especial por LDL (lipoproteína de baixa densidade) e outras lipoproteínas que contém apolipoproteínas B, induz ao início de processos inflamatórios crônicos, caracterizando uma disfunção endotelial, que desencadeia uma cascata de eventos que é caracterizada por adesão e migração de monócitos e linfócitos (que depois se diferenciam em macrófagos), ativados por mediadores biorreativos, que internalizam e oxidam a LDL, onde o conjunto dessas reações favorece a progressão da resposta inflamatória (SENA-EVANGELISTA, 2010).

Sugere-se que o endotélio vascular pode afetar diretamente por perturbações na homeostase e metabolismo do zinco, podendo haver uma associação entre patologias de disfunção endotelial, como a aterosclerose, e o estado do zinco. A deficiência de zinco vem sendo associada a efeitos prejudiciais de ácidos graxos, citocinas inflamatórias e funções vascular-endoteliais (FOSTER; SAMMAN, 2012) O aumento do estresse oxidativo que intensifica eventos pró-inflamatórios e prejudica os mecanismos anti-inflamatórios está associado à deficiência do mineral (FOSTER, PETOKS; SAMMAN, 2013).

A redução de citocinas inflamatórias (como as interleucinas), mediante suplementação de zinco, mencionadas em diversos estudos dessa revisão, pode permitir a relação da regulação do mineral e a resposta inflamatória em doenças crônico-metabólicas, visto que citocinas inflamatórias tem sido relatadas na alta e baixa regulação da expressão de transcriptores específicos, e o efeito em rede da alteração no perfil da expressão dos transportadores de zinco pode estar associado à manutenção ou aumento intracelular de zinco em resposta ao crescimento da demanda de zinco em condições inflamatórias. A concentração celular de zinco é mantida através de duas classes de transportadores de zinco: o ZnT (SLC30) e Zip (SLC39). ZnT promove o efluxo de zinco do meio intracelular para o extracelular,

enquanto a Zip facilita o influxo de zinco do meio extracelular para o citoplasma (FOSTER; SAMMAN S, 2012).

A metalotioneína (MT) rege um papel central na manutenção da homeostase de zinco por meio do transporte de zinco através da célula e o liberando para proteínas dependentes. A inflamação tem sido associada a transporte modulado de zinco e a expressão de MT em variados tipos de células. Em idosos ou em processos inflamatórios persistentes mediados por citocinas pró-inflamatórias, está associado o aumento da expressão dessa proteína (SENA-EVANGELISTA, 2010).

No meio intracelular o zinco está ligado à metalotioneína, que atua no transporte de zinco em conjunto com outros transportadores na regulação da absorção do mineral. O estresse oxidativo e processos inflamação mediados por citocinas parecem estimular a expressão dessa proteína, sugerindo a importância do adequado estado nutricional do mineral para manutenção da saúde (FOSTER; SAMMAN, 2012).

Outro papel notável do zinco é a participação no sistema imune, visto que é essencial para o desenvolvimento e função normal das células mediadoras da imunidade inata como: neutrófilos e células natural-killer. Citocinas são produzidas por uma variedade de células, porém mais comumente por macrófagos e linfócitos-T. O zinco pode afetar uma geração de citocinas por influenciar o desenvolvimento e funcionamento normal das células imunes. Desse modo, deficiência de zinco está associada com comprometimento do crescimento e da função de células T e B, acréscimo na infiltração de macrófagos e estimulação da fagocitose, da secreção e da produção de citocinas e ainda potencialização da apoptose celular (MARTINS, 2013).

Vem sido sugerido que o zinco pode influenciar na função de neutrófilos polimorfonucleares (PMN), que são importantes componentes na resposta inflamatória aguda, pois podem induzir a expressão de uma variedade de citocinas, incluindo TNF- α e interleucinas. A habilidade do zinco em regular os receptores de interleucinas e TNF pode refletir na indução ou inibição da ativação de NF- κ B (fator nuclear *kappa*) que está diretamente envolvido na proliferação, imunidade, inflamação e apoptose (SENA-EVANGELISTA, 2010).

A suplementação de zinco parece também ter relação com diminuição de marcadores de concentrações glicêmicas na obesidade associada à redução de

TNF- α , o que também foi citada nessa revisão, o que pode caracterizar o potencial do mineral em condições inflamatórias de diminuir a produção de citocinas, implicando que inflamação crônica na obesidade e hiperglicemia no diabetes tipo 2 estão conectados¹². Essa relação corrobora a possível modulação do zinco na sensibilidade à insulina e funções antioxidantes (KELISHADI et al., 2010).

A patologia da diabetes está associada ao estado de inflamação crônica. A expressão de uma série de mediadores, tais como PCR, interleucinas 1 e 6 e TNF- α , é frequentemente relatado na doença. O zinco tem a capacidade de regular a secreção de citocinas inflamatórias, sugerindo uma potencial interação entre a imunidade debilitada no DM tipo 2 e distúrbios na homeostase do zinco (FOSTER; PETOKS; SAMMAN, 2013).

Evidências demonstram que o estado inflamatório pode ser devido à resistência à ação da insulina e outros distúrbios associadas à obesidade, podendo ser a inflamação uma decorrência dela. O excesso de TNF- α está envolvido no desenvolvimento da resistência à ação da insulina relacionada com a obesidade, o TNF- α desenvolve um papel fundamental relacionado com a produção de várias citocinas e sendo o principal regulado da síntese de IL-6. A obesidade está diretamente associada ao aumento circulante de IL-6, contribuindo para a resistência à insulina por modificar a sinalização dos receptores da insulina, reafirmando o desempenho de várias funções nos efeitos imunes celulares e humorais relacionados à inflamação (PRADO et al., 2009).

Na obesidade, verifica-se aumento de macrófagos no tecido adiposo (que secreta citocinas IL-6, IL-1 β e TNF- α) em particular no tecido adiposo visceral, sendo inicialmente precedido pelo processo de migração de monócitos. O recrutamento e a infiltração de macrófagos no tecido adiposo favorecem a inflamação local e a produção de citocinas inflamatórias. Alguns aspectos frequentemente associados à obesidade, como o estresse oxidativo, inflamação e alterações endócrinas estão diretamente relacionados ao metabolismo do zinco (MARTINS, 2013).

O zinco parece modular a transcrição do receptor de insulina através de proteínas que usam o mineral para sua ligação. Os sítios dessas proteínas são necessários para ativar a expressão do receptor de insulina, desse modo evidencia-se a importância da participação do zinco em mecanismos de ação da insulina (FOSTER; PETOKS; SAMMAN, 2013).

Um estudo realizado com mulheres obesas para investigar se as concentrações de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) no plasma exercem influência sobre os parâmetros bioquímicos do zinco, mostrou uma provável influência do processo inflamatório no metabolismo do zinco em pacientes obesos e a existência de uma associação negativa entre marcadores de pró-inflamatórios e parâmetros bioquímicos do zinco, sugerindo que o mineral é uma importante ferramenta no controle da expressão citocinas inflamatórias (FEITOSA, 2013).

5 CONCLUSÃO

A suplementação de zinco na reposta inflamatória em doenças crônico metabólico parece ter indicações positivas quando administrada em longo prazo em doses a partir de 20mg/dia. O papel inflamatório das doenças crônicas, como a obesidade e diabetes tipo 2, pode ter associação com distúrbios na homeostase do zinco, sugerindo que o mineral possui importante papel na regulação da inflamação crônica. Estudos adicionais são necessários para elucidar o perfil anti-inflamatório da suplementação de zinco em doenças crônico-metabólicas e no envelhecimento.

REFERÊNCIAS

BAO, B. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. **American Journal of Clinical Nutrition.**, v. 91, n. 6, p. 1634-1641, 2010.

FEITOSA, M. C. P. et al. Plasma concentration of IL-6 and TNF- α and its relationship with zincemia in obese women. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 59, n. 5, p. 429-434, 2013

FOSTER, M. SAMMAN, S. Zinc and Regulation of Inflammatory Cytokines: Implications for Cardiometabolic Disease. **Nutrients**, v. 4, p. 676-694, 2012.

FOSTER, M.; PETOKS, P.; SAMMAN, S. Inflammation markers predict zinc transporter gene expression in women with type 2 diabetes mellitus. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, p. 1655-1661, 2013.

GERALDO, J. M.; ALFENAS, R. C. G. Papel da Dieta na Prevenção e no Controle da Inflamação Crônica – Evidências Atuais. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 52, n. 6, p. 951-967, 2008.

KELISHADI, R. et al. Effect of Zinc Supplementation on Markers of Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Inflammation Among Prepubescent Children with Metabolic Syndrome. **Metabolic Syndrome And Related Disorders**, v. 8, n. 6, 505-510, 2010.

KIM, J.; AHN, J. Effect of Zinc Supplementation on Inflammatory Markers and Adipokines in Young Obese Women. **Biol Trace Elem Res.**, v. 157, p. 101-106, 2014.

MARTINS, L. M. **Relação entre as Concentrações de Cortisol e o Metabolismo do Zinco em Mulheres Obesas Mórbidas.** 2013. Dissertação (Mestrado) - Programa de Mestrado em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí. Teresina, 2013.

PRADO, W. L. et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Rev Bras Med Esporte**, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.

PRASAD, A. S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 12, p. 646-652, 2009.

RUZ, M. et al. Zinc as a potential coadjuvant in therapy for type 2 diabetes. **Food Nutr Bull.**, v. 34, n. 2, p. 215-221, jun. 2013.

Sena-Evangelista, K. C. M. **Efeito da suplementação com minerais antioxidantes em pacientes com aterosclerose tratados com estatinas.** Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Tese (doutorado). Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental. São Paulo, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles, 2014.