

# Participação da inflamação sobre o metabolismo do zinco na obesidade

## *Participation of inflammation on zinc metabolism in obesity*

### ABSTRACT

FEITOSA, M. C. P.; LIMA, V. B. S.; MARREIRO, D. N. Participation of inflammation on zinc metabolism in obesity. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 37, n. 1, p. 93-104, abr. 2012.

*This review reports on aspects of zinc metabolism in obesity, as well as the participation of this mineral in disorders that are associated with the disease's pathophysiology. Inflammation, which is present in obese individuals, is directly related to zinc metabolism, and may increase zinc content in hepatocytes and adipocytes at the expense of zinc in blood components. It has been shown that high concentrations of glucocorticoids, which are usual in obese individuals, lead to reduced levels of zinc in plasma and an increased uptake of zinc by the liver. There is an inverse correlation between tumor necrosis factor  $\alpha$  and zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein, which is considered a potential candidate in the modulation of body weight. In obese individuals, changes have also been observed in the compartmentalization of zinc and its relationship with adipocytokines, which are normally present at high concentrations in these patients. Therefore, it is important to understand the possible pathophysiological mechanisms, since zinc may contribute to the control of inflammatory and metabolic disorders that are commonly present in obese patients.*

**Keywords:** Obesity. Zinc. Inflammation.

MAURA CRISTINA  
PORTO FEITOSA<sup>1</sup>;  
VANESSA BATISTA DE  
SOUSA LIMA<sup>2</sup>;  
DILINA DO NASCIMENTO  
MARREIRO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mestranda em Ciências e Saúde,  
Universidade Federal  
do Piauí – UFPI, Centro de  
Ciências da Saúde.

<sup>2</sup>Mestranda em Alimentos e  
Nutrição, Universidade Federal  
do Piauí – UFPI, Centro de  
Ciências da Saúde.

<sup>3</sup>Professora Associada,  
Universidade Federal  
do Piauí – UFPI.

**Endereço para correspondência:**

Dilina do Nascimento Marreiro.  
Rua Hugo Napoleão, 665,  
apto. 2001, Jóquei.  
Teresina – PI – Brasil.  
CEP 64048-320.  
E-mail:  
dilina.marreiro@gmail.com.

## RESUMEN

*Esta revisión relata aspectos del metabolismo del zinc en obesos, así como la participación de este mineral en disturbios asociados a la fisiopatología de esa enfermedad. La inflamación, presente en individuos obesos, está directamente relacionada con el metabolismo del zinc, pudiendo causar un incremento de su presencia en hepatocitos y adipocitos, en detrimento de su presencia en componentes de la sangre, como el plasma y los eritrocitos. Concentraciones elevadas de glucocorticoides, comunes en individuos obesos, reducen los niveles de zinc en el plasma y aumentan su captura en el hígado. La zinc- $\alpha$ 2 glicoproteína, potencial moduladora del peso corporal, está inversamente correlacionada con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Las adipocitocinas, normalmente presentes en elevadas concentraciones en individuos obesos, están relacionadas con alteraciones en la compartimentación del zinc. Por lo expuesto anteriormente, resulta relevante entender los posibles mecanismos fisiopatológicos de la obesidad, considerando que el zinc puede ayudar a controlar las alteraciones metabólicas e inflamatorias comúnmente presentes en individuos obesos.*

**Palabras-clave:** Obesidad. Zinc. Inflamación.

## RESUMO

*Esta revisão relata aspectos do metabolismo do zinco na obesidade, bem como a participação deste mineral em distúrbios associados à fisiopatologia desta doença. A inflamação, presente em indivíduos obesos, está diretamente relacionada ao metabolismo do zinco, podendo aumentar o seu conteúdo nos hepatócitos e adipócitos à custa da redução na concentração do zinco em componentes do sangue como o plasma e eritrócitos. Concentrações elevadas de glicocorticoides, comum em indivíduos obesos, levam à redução nas concentrações de zinco no plasma e aumento da captação de zinco pelo fígado. Existe correlação inversa entre o fator de necrose tumoral  $\alpha$  e a zinco-  $\alpha$ 2-glicoproteína, proteína considerada candidata potencial na modulação do peso corporal. Têm sido evidenciadas alterações na compartimentalização do zinco e sua relação com adipocitocinas, citocinas normalmente presentes em concentrações elevadas em indivíduos obesos. Diante do exposto, percebe-se a relevância de se compreender os possíveis mecanismos fisiopatológicos da obesidade, tendo em vista que o zinco pode contribuir no controle das alterações metabólicas e inflamatórias comumente presentes em pacientes obesos.*

**Palavras-chave:** Obesidade. Zinco. Inflamação.

## INTRODUÇÃO

A obesidade está diretamente relacionada a alterações nas funções endócrinas e metabólicas do tecido adiposo. Em indivíduos obesos, este tecido aumenta a capacidade de síntese de adipocitocinas ou adipocinas com ação pró-inflamatória (BULLO et al., 2007; SHAH; MEHTA; REILLY, 2008).

A inflamação é uma resposta imune do organismo a um processo de infecção ou lesão tecidual, tem início com a produção local de mediadores inflamatórios que promovem aumento da permeabilidade capilar e também quimiotaxia, processo químico pelo qual células polimorfonucleares, neutrófilos e macrófagos são atraídos para o foco da lesão. Estas células, por sua vez, realizam a fagocitose dos elementos que estão na origem da inflamação e produzem mais mediadores químicos, dentre os quais estão as citocinas, como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), as interleucinas, quimiocinas, bradicinina, prostaglandinas e leucotrienos (MEDZHITOV, 2010).

O processo inflamatório é classificado de acordo com a velocidade de instalação em inflamação aguda, que ocorre de forma rápida, e inflamação crônica, comum na obesidade e se manifesta de forma lenta e insidiosa, sendo observados fenômenos vasculares, celulares e químicos (MEDZHITOV, 2008).

Pesquisas realizadas na perspectiva de identificar distúrbios metabólicos da obesidade têm sido relacionadas à participação de macronutrientes, como os carboidratos e lipídios (WHITAKER; TOTOKI; REYES, 2011). No entanto, recentemente tem havido grande interesse na contribuição de minerais em diversas alterações fisiopatológicas inerentes à obesidade.

O zinco é um dos minerais de maior importância para o metabolismo. Dentre as suas funções biológicas, esse elemento é cofator de mais de 300 metaloenzimas, atuando em atividade catalítica de várias enzimas, tais como a anidrase carbônica, álcool desidrogenase, fosfatase alcalina, enzimas que participam do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007; FETT et al., 2009).

Baixas concentrações de micronutrientes como zinco, cobre, ferro e manganês foram evidenciadas em tecidos de animais obesos. Kennedy e Failla (1987) verificaram valores reduzidos de zinco na pele, no músculo, no osso e no pâncreas de camundongos obesos; enquanto que o fígado, o intestino e o tecido adiposo apresentaram concentrações aumentadas. Tais dados sugerem alteração na distribuição deste mineral em obesos.

Alguns aspectos comumente associados à obesidade, como o estresse oxidativo, inflamação e alterações endócrinas, estão diretamente relacionados ao metabolismo do zinco, podendo aumentar o seu conteúdo hepático à custa da redução do zinco plasmático (SHIM et al., 2006). Concentrações séricas elevadas de glicocorticoides levam à redução nas concentrações de zinco no plasma e aumento da captação de zinco pelo fígado (COUSINS; LIUZZI; LICHTEN, 2006). Estes dados mostram que existe participação sinérgica da interleucina-6 (IL-6) e dos glicocorticoides sobre o comportamento metabólico do zinco, e a ação destas moléculas depende de um conteúdo adequado de zinco no fígado.

Na presença da inflamação, a IL-6 favorece a expressão da Zip-14, proteína que transporta o zinco do meio extra para o intracelular. Dessa forma, o aumento da expressão dessa citocina na obesidade pode alterar a distribuição de zinco nos compartimentos celulares (LIUZZI et al., 2006).

Recentemente, Mracek et al. (2010), ao avaliarem o efeito do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sobre a expressão da zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína (ZAG ou AZPG1) em adipócitos diferenciados, demonstraram que esta citocina inflamatória é capaz de inibir a expressão da proteína. Segundo os autores, na presença de inflamação crônica de baixo grau, a produção de citocinas pró-inflamatórias,

como o TNF- $\alpha$ , pode desempenhar papel significativo na regulação da síntese de ZAG no tecido adiposo de indivíduos obesos.

Os aspectos metabólicos do zinco têm atraído a atenção para o seu possível papel nos distúrbios associados à obesidade. Portanto, esta revisão visa trazer informações sobre os aspectos relacionados ao metabolismo do zinco e sua relação com a produção de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos obesos.

## MÉTODOS

Esta revisão apresenta os aspectos metabólicos e fisiológicos do zinco e o papel do processo inflamatório presente na obesidade sobre o metabolismo deste mineral. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados *Pubmed*, *Scielo* e *Lilacs*, considerando os seguintes critérios de inclusão: (1) estudos que investigaram os aspectos metabólicos e fisiológicos do zinco; (2) estudos que avaliaram a participação da inflamação no metabolismo do zinco em obesos. Os artigos foram selecionados quanto à originalidade e relevância, considerando-se o rigor e adequação do delineamento experimental, o número amostral, o tipo de medidas fisiológicas e de desempenho realizadas. Os trabalhos clássicos e recentes foram preferencialmente utilizados.

A busca de fontes bibliográficas foi realizada nos idiomas português e inglês com as seguintes palavras-chave: *zinc*, *obesity*, *pro-inflammatory cytokines*. O levantamento bibliográfico abrangeu os seguintes tipos de estudos: ensaios clínicos controlados randomizados ou *quasi-randomizados*, coorte, estudo de caso controle, série de casos e relato de caso. Foram pesquisados 250 artigos, dos quais, foram utilizados 46 que se relacionavam com esta pesquisa bibliográfica.

## ASPECTOS METABÓLICOS E FUNCIONAIS DO ZINCO

O zinco é o micronutriente intracelular mais abundante, sendo encontrado em todos os tecidos corpóreos. O conteúdo total de zinco no organismo varia de 1,5 a 2g, sendo que cerca de 80% desse mineral está concentrado nos músculos e ossos, e os aproximadamente 80% presentes no sangue encontram-se nos eritrócitos (YUYAMA et al., 2009).

O jejuno é a porção do intestino na qual a maior parte do zinco é absorvida e este processo é dependente de sua concentração no lúmen. A captação do zinco na superfície da borda em escova ocorre por meio de mecanismos de transporte mediados por transportadores e por difusão simples. O mecanismo mediado por carreador predomina em situação de baixa concentração de zinco na dieta, enquanto que a absorção por difusão simples é predominante quando a concentração desse mineral é elevada (DEVIRGILIIS et al., 2007).

Dentro das células intestinais, a regulação homeostática do zinco é feita por duas proteínas: a proteína intestinal rica em cisteína (CRIP) e a metalotioneína (DEVIRGILIIS et al., 2007). Na deficiência de zinco, a proteína intestinal rica em cisteína, presente na mucosa intestinal, tem a função de carreador intracelular do mineral e, em seguida, este passa por difusão simples em direção à membrana basolateral. A metalotioneína regula a ligação do zinco com a proteína intestinal rica em cisteína, o que inibe a absorção desse oligoelemento quando este se encontra em concentração plasmática elevada (MAFRA; COZZOLINO, 2004).

Foram identificadas duas famílias de genes que participam do transporte de zinco, SLC30A ou ZnT e SLC39A ou Zip. As proteínas da família Zip transportam o zinco extracelular ou de vesículas

intracelulares para o citoplasma e as da família ZnT controlam a rota contrária deste transporte (COUSINS; LIUZZI; LICHTEN, 2006; DEVIRGILIIS et al., 2007).

Os transportadores que facilitam a passagem do zinco para a mucosa intestinal são: ZnT-1, presente nos rins; ZnT-2, responsável pela captação do zinco no intestino, rins e testículos; ZnT-3, vesículas neuronais e testículos; e o ZnT-4, nos neurônios e glândulas mamárias (SEKLER et al., 2007).

A expressão do ZnT-1 parece influenciar a homeostase do zinco mediante a regulação dos canais de cálcio tipo-L (LTCC), no entanto, o mecanismo exato pelo qual o processo ocorre ainda não foi elucidado. Por outro lado, o aumento na expressão desse transportador diminui a concentração intracelular do mineral, conferindo proteção celular contra a toxicidade. O transportador ZnT-2 localiza-se em vesículas ácidas, permitindo o seu acúmulo vesicular dentro da célula, o que também confere resistência ao zinco (SEKLER et al., 2007). Já o ZnT-5 é um transportador ubíquo, localizado em vesículas intracelulares não acidotrópicas, e expresso abundantemente nas células beta pancreáticas. De forma semelhante, o ZnT-8 também é expresso nas células beta pancreáticas (OVERBECK et al., 2008).

Já foram identificadas mais de 300 metaloenzimas que necessitam de zinco para suas atividades, como a anidrase carbônica, fosfatase alcalina, carboxipeptidases, álcool desidrogenase, proteína quinase C, ácido ribonucleico polimerase, transcriptase reversa, superóxido dismutase e as metaloproteinases, que desempenham papel fundamental na defesa antioxidante (FETT et al., 2009).

A participação do zinco nos sistemas enzimáticos envolvidos na síntese e degradação de proteínas e na transformação de carboidratos em lipídios e ácidos nucleicos demonstra a essencialidade desse mineral para o crescimento, a reprodução e a maturação sexual. Nesse sentido, já foi demonstrado o papel do zinco na organização polimérica de macromoléculas, como DNA (ácido desoxiribonucleico) e RNA (ácido ribonucleico). Além disso, este oligoelemento é indispensável para a atividade de enzimas envolvidas diretamente com a síntese de DNA e RNA, como a RNA polimerase (COUSINS; LIUZZI; LICHTEN, 2006).

O zinco está envolvido na estabilidade estrutural das membranas e na proteção celular, prevenindo a peroxidação lipídica. Este mineral participa da regulação da síntese da metalotioneína, na estrutura da enzima zinco-cobre superóxido dismutase presente em células como eritrócitos e adipócitos. O zinco também desempenha proteção dos agrupamentos sulfidrila de proteínas de membranas celulares, nos quais promove a inibição da produção de espécies reativas de oxigênio por antagonismos com metais pró-oxidantes como ferro e cobre (FETT et al., 2009).

O mecanismo proposto para explicar o efeito do zinco na redução da hiperglicemia observada em animais diabéticos obesos e não obesos envolve o aumento da expressão da leptina, que resulta em maior interação deste hormônio com a insulina e melhor sinalização insulínica (VOLP et al., 2008).

## **OBESIDADE E ZINCO**

A obesidade é uma doença crônica que desperta grande interesse pelas repercussões hormonais, bioquímicas e nutricionais. Chen et al. (1988) observaram que a concentração de zinco no soro e cabelo de indivíduos obesos e com sobrepeso era inversamente correlacionada ao índice de massa corpórea.

A relação entre o zinco e a obesidade tem sido estudada no que diz respeito à participação deste nutriente sobre a ação da leptina e resistência à insulina. A literatura mostra o importante papel do zinco na regulação do apetite, demonstrando que na deficiência deste mineral ocorre diminuição da

ingestão de alimentos. Por outro lado, a suplementação com o mineral favorece o aumento do apetite (GOMEZ-GARCIA et al., 2006).

Pires et al. (2007) mostraram uma redução nas concentrações plasmáticas de zinco e uma aumento do mineral nos eritrócitos em 22 mulheres obesas mórbidas após seis meses da cirurgia bariátrica, o que caracteriza alterações na distribuição deste mineral na obesidade. Boyuk et al. (2011) avaliaram as concentrações plasmáticas de zinco e cobre em obesos mórbidos, antes e após cirurgia bariátrica, e observaram redução significativa na concentração dos minerais no plasma. Os autores sugerem que este resultado tenha sido causado pela redução da absorção de zinco e cobre, consequente à perda funcional de parte do jejuno no processo cirúrgico.

Recentemente, a zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína (ZAG ou AZPG1) foi sugerida como uma candidata potencial na modulação do peso corporal, sendo que sua ação favorece a redução da síntese de ácidos graxos e o aumento da expressão da enzima lipase hormônio sensível (HSL) em hepatócitos de camundongos obesos. A concentração sérica da ZAG é inversamente relacionada à porcentagem de gordura corporal (GONG et al., 2009).

A zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína induz a mobilização de lipídios no tecido adiposo e estimula a utilização de energia neste tecido; no músculo esquelético, aumenta a regulação de isoformas da proteína desacopladora de energia (UCP) e GLUT-4 (transportador intracelular de glicose). A ZAG leva a fosforilação da AMPK- $\alpha$ , regulador metabólico celular, ativando um caminho fundamental para a regulação do metabolismo energético. Este mecanismo pode estar envolvido na mediação dos efeitos da ZAG em relação à utilização de energia (ECKARDT et al., 2011).

No que diz respeito ao efeito do aumento da adiposidade sobre a secreção da ZAG nos adipócitos e no fígado de camundongos obesos, foram mostradas concentrações plasmáticas reduzidas de zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína e a sua expressão no tecido adiposo parece ser inversamente proporcional à massa de gordura corporal (MRACEK et al., 2010).

Marrades et al. (2008) observaram níveis reduzidos de zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína no tecido adiposo subcutâneo de mulheres obesas. Gong et al. (2009) demonstraram que a zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína está negativamente correlacionada com o índice de massa corporal em humanos. Tal fato parece possuir relação com a expressão desta proteína nos adipócitos e com o metabolismo do zinco, uma vez que este mineral faz parte da estrutura da zinco- $\alpha$ 2-glicoproteína (MRACEK et al., 2010).

A baixa concentração de zinco no plasma de indivíduos obesos parece estar relacionada à hiperinsulinemia e à resistência à insulina comumente encontrada nestes pacientes. A resistência à insulina na obesidade é manifestada pela redução do transporte e do metabolismo da glicose, bem como pelo aumento da liberação da glicose hepática. Essas alterações funcionais podem resultar, em parte, de alterações nas vias de transmissão do sinal de insulina (GUIMARÃES et al., 2007).

O zinco parece modular a transcrição do receptor de insulina por meio das proteínas do tipo *zinc-fingers*, que contêm três dedos de zinco necessários para sua ligação. Os sítios dessas proteínas são necessários para ativar a expressão do receptor de insulina (GOMEZ-GARCIA et al., 2006).

Marreiro et al. (2006) avaliaram o efeito da suplementação com zinco sobre a resistência à insulina em 58 pacientes obesos, sendo 28 suplementados com 30mg de zinco durante 4 semanas, e 28 controles. Os resultados mostraram diminuição da resistência à insulina e da concentração deste hormônio após a suplementação. Sobre este aspecto, estudos mostram a participação do zinco em mecanismos pós-receptor da cascata de fosforilação da ação da insulina.

Pesquisadores analisaram as concentrações de leptina no soro de ratos obesos suplementados ou não com zinco. Os resultados deste estudo mostraram aumento da leptina sérica no grupo suplementado. Estes dados sugerem que o efeito do zinco na redução de distúrbios metabólicos da obesidade, como a hiperglicemia, estaria relacionado com o aumento na concentração de leptina induzido por este mineral (CHEN; LIN, 2000).

No estudo de Marreiro et al. (2006), mulheres obesas que receberam suplementação com 30 mg de zinco por 4 semanas não apresentaram alterações na concentração de leptina sérica. Para Mantzoros et al. (1998), o zinco pode influenciar a concentração de leptina no soro por meio do aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e TNF- $\alpha$ .

### **OBESIDADE, INFLAMAÇÃO E ZINCO**

Nas últimas décadas, tem sido demonstrada a contribuição da inflamação para a manifestação do aumento de espécies reativas de oxigênio em pacientes obesos (VOLP et al., 2010). Os macrófagos presentes em tecido adiposo são importantes fontes de citocinas inflamatórias, particularmente nos tecidos subcutâneo e visceral (COSTA et al., 2011). O aumento deste tecido está associado à maior produção do TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, leptina, fator ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), além da diminuição da expressão de adiponectina que possui ação anti-inflamatória (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

O tecido adiposo secreta a metalotioneína, proteína antioxidante que protege os ácidos graxos nos adipócitos e aqueles presentes na microcirculação contra o estresse oxidativo (VOLP et al., 2010). Além do zinco, outros estímulos como a inflamação, o estresse oxidativo e os glicocorticoides podem induzir a expressão do gene que codifica esta proteína (FETT et al., 2009).

O processo inflamatório presente na obesidade favorece a elevação das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias, que estimulam a síntese de metalotioneína e da Zip-14 no fígado. Estas proteínas são apontadas como fator contribuinte para as alterações na homeostase do zinco, normalmente caracterizadas pelo aumento do seu conteúdo hepático e redução no plasma (LIUZZI et al., 2005).

No estudo de Santos-Rocha et al. (2011), a expressão de genes que codificam as proteínas ZnT-1, Zip-1 e Zip-3 e da metalotioneína foi utilizada como parâmetro para avaliação da compartimentalização do zinco na obesidade, condição de elevado estresse e inflamação. Neste estudo, foi verificada expressão elevada do gene que codifica a metalotioneína em mulheres obesas.

O Zip-14 é uma proteína transportadora de zinco, localizada na membrana plasmática de hepatócitos, sendo que a expressão elevada deste transportador contribui para a hipozincemia, que está associada à inflamação e infecção. Liuzzi et al. (2005) demonstraram que, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, ocorre aumento da expressão do Zip-14 no fígado, proteína relacionada às concentrações plasmáticas elevadas de IL-6.

Segundo Hajo et al. (2007), a homeostase do zinco é geralmente alterada pelo aumento nas concentrações de adipocitocinas circulantes em obesos. Scrimgeour e Condlin (2009) sugeriram que a deficiência de zinco altera a susceptibilidade à inflamação e doenças crônicas. A interação entre a ingestão de micronutrientes e os indicadores bioquímicos do estado nutricional são preditores de processos inflamatórios de fase crônica, tais como a obesidade. Desta forma, o metabolismo do zinco parece possuir importante relação com o processo inflamatório em pacientes obesos, pois a produção de citocinas pró-inflamatórias estimula a síntese de proteínas transportadoras do mineral,

comprometendo sua biodisponibilidade no organismo destes indivíduos (LIUZZI et al., 2005; HAJO et al., 2007).

Atualmente sabe-se que o tecido adiposo, além de ter função de armazenamento de reservas energéticas na forma de triacilgliceróis, possui importantes funções como órgão endócrino ao produzir diversos hormônios e moléculas de sinalização (HAJO et al., 2007). A leptina e as citocinas interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), secretadas pelo tecido adiposo, são moléculas que possuem função pró-inflamatória e encontram-se em concentrações elevadas em indivíduos obesos (PANVELOSKI-COSTA et al., 2011).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória secretada por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos e pode contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006). Esta citocina também é secretada por adipócitos, em especial, do tecido adiposo visceral. Na presença da obesidade central, o aumento da circunferência da cintura está fortemente associado com os valores séricos de IL-6, favorecendo maior risco de desenvolver alterações da síndrome metabólica (BRESSAN et al., 2009).

A IL-6 desempenha papel importante no metabolismo de carboidratos e lipídios por aumentar a lipólise, inibir a lipase lipoproteica e aumentar a liberação de ácidos graxos livres e glicerol. Além disso, reduz a expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático (COSTA et al., 2011). No estudo de Volp et al. (2008), foi demonstrado que, em mulheres com IMC > 28,3 kg/m<sup>2</sup>, as concentrações plasmáticas da IL-6 são superiores àquelas de mulheres que possuem IMC inferior, favorecendo o risco relativo quatro vezes para a hiperinsulinemia.

A obesidade está diretamente associada ao aumento circulante de IL-6, contribuindo para a resistência à insulina por alterar a sinalização dos receptores insulínicos. Esta citocina pleiotrópica desempenha várias funções nos efeitos imunes celulares e humorais relacionados à inflamação, defesa do hospedeiro e injúria tecidual (CLEMENTI et al., 2011).

O TNF- $\alpha$  atua nos adipócitos, desempenhando papel regulador no acúmulo de gordura corporal, pela inibição da lipogênese e estímulo da lipólise. Em obesos, existe correlação inversa entre TNF- $\alpha$  e metabolismo da glicose (QUEIROZ et al., 2009). Este efeito ocorre em razão da inibição da sinalização da insulina e da atividade do receptor tirosina quinase causada pela ação do TNF- $\alpha$ . Tal fato resulta em redução da síntese e translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana, com diminuição da captação de glicose pelas células mediada pela ação da insulina. Esta redução da sensibilidade periférica à insulina favorece o aumento da glicogênese hepática e redução da *clearance* de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, caracterizando a hiperinsulinemia (HSUEH; LAW, 2003).

A expressão do TNF- $\alpha$  no tecido adiposo parece ser fator contribuinte para a resistência à insulina na obesidade. Montague et al. (1998), em estudo comparando indivíduos de peso normal e obesos, verificaram correlação positiva entre concentrações de TNF- $\alpha$  e o IMC, sugerindo que concentrações elevadas de TNF- $\alpha$  estão associadas com acúmulo de tecido adiposo, principalmente em indivíduos obesos. Semelhante a IL-6, o TNF- $\alpha$  é mediador central da resposta de fase aguda, pois também determina a produção e o aumento das concentrações plasmáticas de fibrinogênio produzidas pelo fígado (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006).

Um aspecto importante a ser mencionado nesse sentido diz respeito ao papel da inflamação sobre o metabolismo do zinco. As concentrações plasmáticas deste mineral parecem apresentar relação inversa com a concentração de citocinas pró-inflamatórias em diferentes compartimentos

celulares (PRASAD, 2008). Prasad et al. (2007) verificou aumento nas concentrações de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  associado à diminuição das concentrações plasmáticas de zinco. Segundo Cousins, Liuzzi e Lichten (2006), o TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória capaz de estimular a expressão de genes que codificam proteínas transportadoras de zinco, como o Zip-14 e o Zip-6. Estas proteínas contribuem para o influxo de zinco para células e tecidos específicos, causado à custa da redução desse mineral em componentes sanguíneos.

Com relação às alterações do metabolismo do zinco no processo inflamatório, estudos evidenciam a redistribuição desse mineral para o fígado, sendo esta induzida pelo aumento da expressão da proteína transportadora de zinco Zip 14, em consequência da concentração elevada de IL-6. Nesse propósito, o mecanismo aventado para tal alteração parece estar relacionado ao aumento do *pool* do mineral ligado à metalotioneína, proteína que atua na regulação metabólica de metais, tendo suas concentrações plasmáticas responsivas às mudanças na ingestão de zinco. Outros fatores também podem contribuir para a expressão de genes que codificam a metalotioneína, como a inflamação, estresse e cortisol (OLIVEIRA; KOURY; DONANGELO, 2007).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem evidências experimentais convincentes que demonstram alterações na compartimentalização do zinco na obesidade. Entretanto, os mecanismos envolvidos ainda não foram totalmente esclarecidos. Novos estudos sobre a interação do zinco diretamente com as citocinas e proteínas que participam da fisiopatologia da obesidade poderão trazer bases para o entendimento bioquímico da interação deste mineral em distúrbios presentes no tecido adiposo. O desdobramento deste conhecimento poderá nortear ensaios clínicos capazes de esclarecer o metabolismo do zinco e seu potencial terapêutico para controlar as alterações metabólicas associadas à obesidade.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

- BULLO, M.; CASAS-AGUSTENCH, P.; MIGO-CORREIG, P.; ARANCETA, J.; SALAS-SALVADO, J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr.*, v. 10, n. 10, p. 1164-1172, 2007. PMID:17903326. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980007000663>
- BOYUK, A.; BANLI, O.; GÜMÜŞ, M.; EVLIYAOĞLU, O.; DEMIRELLI, S. Plasma levels of zinc, cooper and ceruloplasmin in patients after undergoing laparoscopic adjustable gastric banding. *Biol Trace Elem Res.*, v. 21, n. 2, p. 214-221, 2011.
- BRESSAN, J.; HERMSDORFF, H. H. M.; ZULET, M. A.; MARTÍNEZ, J. A. Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 53, n. 5, p. 572-581. 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000500010>
- CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção epitelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 50, n. 2, 2006.
- CHEN, M. D.; LIN, P. Y.; LIN, W. H.; CHENG, V. Zinc in hair and serum of obese individuals in Taiwan. *Am J Clin Nutr.*, v. 48, p. 1307-1309, 1988. PMID:3189221.
- CHEN, M. D.; LIN, P. Y. Zinc- induced hyperleptinemia relates to the amelioration of sucrose- induced obesity with zinc repletion. *Obes Res.*, v. 8, n. 7, p. 525-529, 2000. PMID:11068958. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2000.65>
- CLEMENTI, A. H.; GAUDY, A. M.; ZIMMERS, T. A.; KONIARIS, L. G.; MOONEY, R. A. Deletion of interleukin-6 improves pyruvate tolerance without altering hepatic insulin signaling in the leptin receptor-deficient mouse. *J Metabol.*, v. 79, n. 2, p. 209-216, 2011.

- COSTA, M. C.; BRITO, L. L.; BARBOSA, P. J. B.; LESSA, I. Adiponectina e baixo risco cardiometabólico em obesas. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 55, n. 2, p. 146-154, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000200007>
- COUSINS, R. J.; LIUZZI, J. P.; LICHTEN, L. A. Mammalian zinc transporter, trafficking, and signals. *J Biol Chem.*, v. 281, n. 34, p. 24085-24089, 2006. PMID:16793761. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.R600011200>
- DEVIRGILIIS, C.; ZALEWSKI, P. D.; PEROZZI, G.; MURGIA, C. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. *Mutat Res.*, v. 622, n. 1-2, p. 84-93, 2007. PMID:17374385. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.01.013>
- ECKARDT, K.; SCHÖBER, A.; PLATZBECKER, B.; MRACEK, T.; BING, C.; TRAYHURN, P.; ECKEL, J. The adipokine zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein activates AMP kinase in human primary skeletal muscle cells. *Arch Physiol Biochem.*, v. 117, n. 2, p. 88-93, 2011. PMID:21457004. <http://dx.doi.org/10.3109/13813455.2011.560950>
- FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta.*, v. 369, n. 1, p. 10-16, 2006. PMID:16469304. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2005.12.027>
- FETT, C. A.; FETT, W. C. R.; PADOVAN, G. J.; MARCHINI, J. S. Mudanças no estilo de vida e fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis e sistema imune de mulheres sedentárias. *Rev Nutr.*, v. 22, n. 2, p. 505-510, 2009.
- GOMEZ-GARCIA, A.; HERNANDEZ-SALAZAR, E.; GONZALEZ-ORTIZ, M.; MARTINEZ-ABUNDIS, E. Efecto de la administracion oral de zinc sobre sensibilidad a la insulina y niveles séricos de leptina y andrógenos em hombres con obesidad. *Rev Méd Chil.*, v. 134, p. 279-284, 2006. PMID:16676098.
- GONG, F. Y.; ZHANG, S. J.; DENG, J. Y.; ZHU, H. J.; PAN, H.; LI, N. S.; SHI, Y. F. Zinc-alpha2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue. *Inter J Obes.*, v. 33, n. 2, p. 1023-1030, 2009. PMID:19621019. <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2009.141>
- GUIMARÃES, D. E. D.; SARDINHA, F. L. C.; MIZURINI, D. M.; CARMO, M. G. T. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr.*, v. 20, n. 5, p. 549-559, 2007.
- HAJO, H.; DAWN, M.; WHITE, A.; IBS, K.; ENGELHARDT, G.; HEBEL, S.; POWELL, J.; RINK, L. Differential Gene Expression after Zinc Supplementation and Deprivation in Human Leukocyte Subsets. *J Mol Med.*, v. 13, n. 2, p. 362-370, 2007.
- HSUEH, W. A.; LAW, R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated and cardiovascular disease. *J Cardiol.*, v. 92, n. 2, p. 3-9, 2003. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00610-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00610-6)
- KENNEDY, M. L.; FAILLA, M. L. Zinc metabolism in genetically obese (ob/ob) mice. *J Nutr.*, v. 117, n. 5, p. 886-893, 1987. PMID:3585542.
- LIUZZI, J. P.; LICHTEN, L. A.; RIVERA, S.; BLANCHARD, R. K.; AYDEMIR, T. B.; KNUTSON, M. D.; GANZ, T.; COUSINS, R. J. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip-14 in liver and contributes to the hypozincemia in the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 102, n. 19, p. 6843-6848, 2005. PMID:15863613 PMCid:1100791. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0502257102>
- LIUZZI, J. P.; AYDEMIR, F.; NAM, H.; KNUTSON, M. D.; COUSINS, R. J. Zip 14 (SLC39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, v. 103, n. 37, p. 13612-13617, 2006. PMID:16950869 PMCid:1564235. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0606424103>
- MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev Nutr.*, v. 17, n. 1, p. 79-87, 2004.
- MANTZOROS, C. S.; PRASAD, A. S.; FRANCES, W. J.; BECK, F. W. J.; GRABOWSKI, S.; KAPLAN, J.; ADAIR, C.; BREWER, G. J. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr.*, v. 17, n. 3, p. 270-275, 1998. PMID:9627914.
- MARRADES, M. P.; MARTINEZ, J. A.; MORENO-ALIAGA, M. J. ZAG, a lipid mobilizing adipokine, is downregulated in human obesity. *J Physiol Biochem.*, v. 64, n. 3, p. 61-66, 2008. PMID:18663996. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03168235>
- MARREIRO, D. N.; GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A.; LERÁRIO, A. C.; HALPERN, A.; COZZOLINO, S. M. F. Effect of Zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res.*, v. 113, n. 1, p. 1-9, 2006. PMID:17114810.

- MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, v. 454, n. 24, p. 428-435, 2008. PMID:18650913. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07201>
- MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: New adventures of an old flame. *Cell*, v. 140, n. 6, p. 771-776, 2010. PMID:20303867. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
- MONTAGUE, C. T.; PRINS, J. B.; SANDERS, L.; ZHANG, J.; SEWTER, C. P.; DIGBY, J.; BYRNE, C. D.; O'RAHILLY, S. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. *Diabetes*, v. 47, n. 9, p. 1384-91, 1998. PMID:9726225. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.47.9.1384>
- MRACEK, T.; GAO, D.; TZANAVARI, T.; BAO Y; XIAO, X.; STOCKER, C.; TRAYHURN, P.; BING, C. Downregulation of zinc- $\beta$ -glycoprotein in adipose tissue and liver of obese ob/ob mice and by tumour necrosis factor- $\alpha$  in adipocytes. *J Endocrinol.*, v. 204, n. 2, p. 165-172, 2010. PMID:19934249 PMCid:2807359. <http://dx.doi.org/10.1677/JOE-09-0299>
- OLIVEIRA, K. J. F.; KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Micronutrientes e capacidade antioxidante em adolescentes sedentários e corredores. *Rev Nutr.*, v. 20, n. 2, p. 171-79, 2007. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732007000200006>
- OVERBECK, S.; UCIECHOWSKI, P.; ACKLAND, M. L.; FORD, D.; RINK, L. Intracellular zinc homeostasis in leukocyte subsets is regulated by different expression of zinc exporters ZnT-1 to ZnT-9. *J Leukoc Biol.*, v. 83, n. 2, p. 368-380, 2008. PMID:17971500. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0307148>
- PANVELOSKI-COSTA, A. N.; PINTO-JÚNIOR, D. A.; BRANDÃO, B. B.; MOREIRA, R. J.; MACHADO, U. F.; SERAPHIM, P. M. Treinamento resistido reduz inflamação em músculo esquelético e melhora a sensibilidade à insulina periférica em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 55, n. 2, p. 155-163, 2011. PMID:21584433.
- PIRES, L. V.; MARTINS, L. M.; GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M. A.; MONTE, S. J. H.; NOGUEIRA, N. N.; SOUSA, G. S.; MARREIRO, D. N. The effects of Roux-en-Y gastric bypass on zinc nutritional status. *Obes Surg.*, v. 17, n. 5, p. 617-21, 2007. PMID:17658020. <http://dx.doi.org/10.1007/s11695-007-9105-3>
- PRASAD, A. S.; BECK, F. W.; BAO, B.; FITZGERALD, J. T.; SNELL, D. C.; STEINBERG, J. D.; CARDOZO, L. J. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effects on zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.*, v. 85, n. 3, p. 837-844, 2007. PMID:17344507.
- PRASAD, A. S. Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells. *Mol Med.*, v. 14, n. 5, p. 353-357, 2008. PMID:18385818 PMCid:2277319. <http://dx.doi.org/10.2119/2008-00033.Prasad>
- QUEIROZ, J. C. F.; ALONSO-VALE, M. I.; CURI, R.; LIMA, F. B. Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 53, n. 5, p. 582-594, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000500011>
- SANTOS-ROCHA, P. B.; AMORIM, A. C.; SOUSA, A. F.; MONTE, S. J.; SOUSA, L. C. M.; NOGUEIRA, N. N.; MOITA NETO, J.; MARREIRO, D. M. Expression of the zinc transporter genes and metallothionein in obese women. *Biol Trace Elem Res.*, v. 143, n. 2, p. 603-611, 2011. PMID:21053094. <http://dx.doi.org/10.1007/s12011-010-8887-7>
- SCRIMGEOUR, A. G.; CONDLIN, M. L. Zinc and micronutrient combinations to combat gastrointestinal inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab. Care.*, v. 12, n. 6, p. 653-660, 2009. PMID:19684516. <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283308dd6>
- SEKLER, I.; SENSI, S. L.; HERSHFINKEL, M.; SILVERMAN, W. F. Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol Med.*, v. 13, n. 7-8, p. 337-343, 2007. PMID:17622322 PMCid:1952664. <http://dx.doi.org/10.2119/2007-00037.Sekler>
- SHAH, A.; MEHTA, N.; REILLY, M. P. Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. *J Parenter Enteral Nutr.*, v. 32, n. 6, p. 638-44, 2008. PMID:18974244 PMCid:3088110. <http://dx.doi.org/10.1177/0148607108325251>
- SHIM, W. S.; KIM, H. J.; KANG, E. S.; AHN, C. W.; LIM, S. K.; LEE, H. C.; CHA, B. S. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.*, v. 73, n. 3, p. 284-291, 2006. PMID:16563549. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2006.02.001>

VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. C.; COSTA, N. M.; MINIM, V. P.; STRINGUETA, P. C.; BRESSAN, J. Capacidade dos biomarcadores em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.*, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008. PMID:18506280.

VOLP, A. C. P.; BRESSAN, J.; HERMSDORFF, H. H. M.; ZULET, M. Á.; MARTÍNEZ, J. A. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. *Rev Nutr.*, v. 23, n. 4, p. 581-590, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-52732010000400009>

YUYAMA, L. K. O.; YONEKURA, L.; AGUIAR, J. P. L.; RODRIGUES, M. L. C. F.; COZZOLINO, S. M. F. Zinco. In: COZZOLINO, S. M. F. (Orgs.). *Biodisponibilidade*

*de nutrientes*. 3rd ed. Barueri: Manole, 2009. cap. 28, p. 616-643.

WHITAKER, K. W.; TOTOKI, K.; REYES, M. Metabolic adaptations to early life protein restriction differ by offspring sex and post-weaning diet in the mouse. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, v. 23, n. 3, p. 345-356, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Global strategy on diet, physical activity and health: obesity and overweight*. Geneva: WHO, 2007.

Recebido para publicação em 08/08/11.

Aprovado em 10/03/12.