

## ***Efeito da Suplementação Com Zinco Sobre a Zinúria de Pacientes Com Diabetes Tipo 1***

**Karine C.M. de Sena**  
**Ricardo F. Arrais**  
**Tereza N.S. Brito**  
**Maria das Graças Almeida**  
**Lucia F.C. Pedrosa**

*Departamentos de Nutrição,  
Pediatria e Análises Clínicas e  
Toxicológicas, Universidade  
Federal do Rio Grande do Norte,  
Natal, RN.*

### RESUMO

Neste estudo foi investigado o efeito da suplementação oral de zinco (Zn) em crianças e adolescentes com diabetes (DM), avaliando o controle metabólico da doença e concentrações de Zn na urina. A amostra foi constituída por 20 pacientes com DM tipo 1, os quais foram comparados com um grupo controle (n=17). O controle metabólico foi avaliado pela glicemia de jejum, glicosúria 24h e HbA1c. As concentrações de Zn foram investigadas na urina de 24h antes (T1) e após a suplementação (T2). Após a 1ª coleta de dados dos pacientes com DM1 (T1), teve início a suplementação oral com Zn bis-glicina quelato sem sabor, por um período de 4 meses. As doses foram estabelecidas baseadas nas *Dietary Reference Intakes*. Os resultados evidenciaram um controle metabólico insatisfatório da doença, devido ao aumento da HbA1c de alguns pacientes, após a suplementação. A excreção urinária de Zn foi maior nos pacientes com DM1 e esteve correlacionado positivamente com o tempo de doença e HbA1c. A suplementação com Zn não corrigiu a heterogeneidade na variação circadiana da zinúria nos pacientes estudados, sugerindo que o controle metabólico inadequado no DM predispõe a distúrbios no metabolismo do Zn, independente da fonte, alimentar ou medicamentosa. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:572-577)

**Descritores:** Zinco; Suplementação; Diabetes; Excreção urinária de zinco

### ABSTRACT

#### **Effect of Zinc Supplementation on Urinary Zinc Excretion of Patients With Type 1 Diabetes.**

The effect of oral zinc (Zn) supplementation was investigated in children and adolescents with type 1 diabetes (DM1), evaluating their metabolic control and urinary Zn concentrations. Twenty DM1 patients were compared with a control group (n=17); the metabolic control included fasting glucose levels, 24h urinary glucose levels and HbA1c. Zn concentrations were measured in 24h urine before (T1) and after (T2) supplementation. DM1 patients were given oral supplements of tasteless bis-glycine chelated Zn during a 4 month period after the initial collection of baseline data. Doses were established based on the Dietary Reference Intakes. The results demonstrated unsatisfactory metabolic control due to higher HbA1c levels in some patients, after Zn supplementation. Urinary Zn excretion was higher in DM1 patients and disclosed a positive correlation with disease duration and HbA1c levels. Zn supplementation did not correct the heterogeneity of circadian variation in the studied patients, suggesting that inadequate metabolic control in DM may cause disturbances in Zn metabolism, regardless of the dietary or supplemental source. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/5:572-577)

**Keywords:** Zinc; Supplementation; Diabetes; Urinary zinc excretion

*Recebido em 25/10/02  
Revisado em 08/04/03 e 11/07/03  
Aceito em 16/07/03*

**O**ZINCO (ZN) É CONSIDERADO UM MINERAL essencial que desperta interesse devido às suas funções catalíticas, estruturais, reguladoras, principalmente pela sua propriedade de componente de várias enzimas, sis-

temas de transcrição de genes e receptores hormonais, crescimento e reprodução (1).

A relação do Zn com o diabetes mellitus (DM), especificamente, baseia-se no fato de que este mineral desempenha inúmeras funções orgânicas, que se encontram normalmente alteradas neste grupo de pessoas, tais como crescimento, maturação sexual, cicatrização, capacidade visual e função imune (2).

As investigações sobre os efeitos da deficiência de Zn na intolerância à glicose têm demonstrado a interação deste elemento na sensibilidade à insulina, bem como modulador na ação deste hormônio (3). Outro papel que merece destaque diz respeito à proteção dos grupos sulfidril contra a oxidação, inibindo a produção de espécies reativas de oxigênio por metais de transição pró-oxidantes, provavelmente pela competição com o ferro e cobre nos sítios de ligação nas membranas celulares de algumas proteínas (4). Este último mecanismo explica o fato do Zn estar envolvido na prevenção e/ou retardo no surgimento das complicações do DM a longo prazo.

Algumas pesquisas ao longo do tempo têm mostrado que a hiperzincúria é uma realidade marcante em pacientes com DM. Em 1970, Pidduck e cols. (5) avaliaram a excreção urinária de Zn em pacientes com DM e não-diabéticos, identificando zincúria significativamente elevada, em relação ao grupo controle. Observou-se, ainda, que os pacientes com controle metabólico moderado apresentaram uma menor gravidade na zincúria. Os autores sugeriram que a hiperzincúria possivelmente indica uma anormalidade na produção ou interrupção das metaloenzimas ou complexos enzimáticos dependentes de Zn.

A excreção do Zn é feita, principalmente, pelo trato gastrointestinal, sendo cerca de 2-5mg provenientes de secreções pancreáticas exócrinas excretados pelo túbulo proximal, 500-800mg/dia pelo suor e 500-600mg/dia por meio da descamação da pele, mucosa intestinal e urinária. As concentrações de Zn do organismo são reguladas por mecanismos de absorção e excreção intestinal extremamente eficientes (6).

As alterações do metabolismo do Zn em pacientes com DM geralmente manifestam-se por zincúria elevada, concentrações baixas ou altas de Zn no plasma e eritrócito. Os estudos relacionados com a suplementação deste elemento neste grupo de pacientes são escassos, principalmente em se tratando de crianças com DM. A maioria retrata o efeito da suplementação de Zn em pacientes com DM adultos, idosos, com ou sem complicações e, na maioria das vezes, os resultados são contraditórios.

Considerando o fato da hiperzincúria possivelmente favorecer uma espoliação celular deste elemento nesses pacientes, o presente estudo propõe a avaliação dos efeitos da suplementação oral de Zn sobre a sua excreção urinária.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Protocolo Experimental

O estudo foi desenvolvido em um grupo de 20 crianças e adolescentes, com o diagnóstico clínico e laboratorial de DM tipo 1 (DM1), com idade variando de 4,6 a 16,1 anos (12 do sexo feminino e 8 do masculino), atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN.

O consentimento esclarecido por escrito foi obtido por parte dos pais ou responsáveis, após receberem informações detalhadas e exatas sobre os riscos e benefícios da pesquisa. O projeto foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN, obtendo parecer favorável.

Paralelamente, foi constituído um grupo controle com 17 crianças e/ou adolescentes não-diabéticas para análise bioquímica no período basal, cujos dados serviram como população referência. O grupo controle foi selecionado com os seguintes critérios: glicemia de jejum e HbA1c normais e ausência de glicose na urina; ausência de desnutrição, algum tipo de infecção viral ou bacteriana ou outra patologia; ausência do uso de medicamentos e/ou suplementações vitamínico/minerais que pudessem interferir nos parâmetros de avaliação do Zn. A triagem foi feita no Ambulatório Geral da Pediatria da UFRN. As crianças e adolescentes do grupo controle foram pareadas com aquelas que compuseram o grupo com DM, considerando o sexo, idade e grau de maturação sexual, segundo a classificação de Tanner (7).

### Composição, preparo e administração da suspensão de zinco

A suspensão de Zn foi preparada no Laboratório de Farmacotécnica da UFRN, a partir da matéria prima Zinco Aminoácido *Taste Free*<sup>®</sup> (zinco bis-glicina quelato sem sabor), doada pela *Albion Laboratories Incorporation*<sup>®</sup>.

A suspensão foi preparada sempre em quantidades suficientes para um volume final de 100mL, considerando que cada 5mL deveriam conter 15mg de Zn. Para tanto, a quantidade suficiente de matéria prima para o preparo de 100mL de suspensão corres-

pondeu a 2,72g, uma vez que a mesma tinha uma concentração de Zn de 10,9%. A preparação foi composta, ainda, por um veículo de 50% de sorbitol + 50% de suspensão de CMC (carboximetilcelulose) a 0,5% em água.

Após os exames prévios de urina e sangue (T1), a suspensão de Zn foi distribuída para o grupo de pacientes com DM1. A dose necessária foi determinada de acordo com as novas recomendações de nutrientes (8), considerando proporções de 1,5 a 1,8 vezes a *Recommended Dietary Allowance* (RDA), estabelecida com base na provável ingestão dietética de 7mg/Zn/dia, obtida em estudos anteriores da nossa região e nos valores considerados toleráveis. A dose única diária administrada da suspensão foi a seguinte: crianças de 4-8 anos = 2,5mL (7,5mg/Zn); crianças de 9-13 anos = 5mL (15mg/Zn); adolescentes 14-16 anos = 5mL (15mg/Zn).

Juntamente com a suspensão em quantidade suficiente para 1 mês, foram distribuídas aos pacientes cartelas contendo os dias da semana e etiquetas adesivas coloridas, que deveriam ser coladas nas mesmas, logo que a suspensão fosse ingerida pelo paciente. Esta técnica foi utilizada para estimular o uso da suspensão pela criança ou adolescente, orientar as mães quanto à administração, além de tornar-se uma forma de controle da equipe de pesquisa quanto ao uso da suspensão.

A suplementação teve a duração de 4 meses e, a cada mês, as mães ou responsáveis eram orientados a retornar ao ambulatório para receberem outra cartela e uma nova dose da suspensão, devendo-se levar a cartela do mês anterior devidamente preenchida. Neste momento, eram esclarecidas dúvidas e investigada a presença de alguma intercorrência ou efeitos colaterais.

Em um segundo momento, após a suplementação (T2), foram coletadas novamente amostras de sangue e urina, seguindo a mesma metodologia inicial.

#### **Avaliação do controle metabólico do diabetes**

Para avaliação do controle metabólico do DM foi colhida uma amostra de 10mL de sangue após jejum de 12 horas e feitas as análises de glicemia de jejum e hemoglobina glicada utilizando-se os kits de reagentes Labtest. A glicose na urina foi medida por meio da mesma técnica utilizada para o sangue.

#### **Avaliação das concentrações de zinco na urina**

A coleta de urina de 24h para dosagem de glicose e Zn foi feita de modo fracionado em quatro períodos: tempo 1: 6:00-12:00, tempo 2: 12:00-18:00; tempo 3: 18:00-00:00; tempo 4: 00:00-6:00, sem conser-

vantes, em garrafas plásticas desmineralizadas no dia que antecedeu a coleta de sangue. A determinação da concentração de Zn na urina foi realizada por espectrofotometria de absorção atômica, pelo método proposto por Kiilerich e cols., em 1980 (9), modificado por Pedrosa e cols., em 1999 (10).

As amostras de urina foram diluídas para os grupos DM1 em água desionizada na proporção de 1:1 (2mL/2mL). No caso do grupo controle não foi necessária a diluição. Em seguida, as amostras foram cuidadosamente homogeneizadas sob agitação (agitador mecânico) e lidas por aspiração em chama direta, após ajuste das condições de leitura do aparelho. Os resultados foram expressos em  $\mu\text{g Zn}/24\text{h}$  e  $\mu\text{mol Zn}/\text{mmol}$  de creatinina. Estes resultados são considerados de uma maior exatidão quando expressos em relação à creatinina urinária, pelo fato de corrigir as diferenças de excreção entre os sexos, razão pela qual esta análise também foi efetuada. A determinação de creatinina na urina de 24hs foi realizada utilizando-se kits de reagentes Labtest.

#### **Análise Estatística**

Inicialmente foi feita uma análise descritiva das variáveis estudadas, estabelecendo-se as médias e respectivos desvios padrões ou medianas.

Os valores obtidos por variáveis foram trabalhados observando-se a homogeneidade das variâncias e aproximação da distribuição normal, a fim de que fosse definido o teste ideal paramétrico ou não paramétrico a ser empregado para identificar diferenças entre os grupos. Para tanto, foram utilizados os seguintes testes: teste t de Student, teste U de Mann-Whitney, teste de Wilcoxon, teste de Friedman. Para todos os testes acima foi considerado um nível de significância 5% ( $p < 0,05$ ).

Quanto à identificação da existência de associação entre os pares de variáveis estudadas, foi aplicado o coeficiente de correlação linear. Os dados foram trabalhados com o auxílio do software Statistica versão 5.0.

## **RESULTADOS**

O tempo médio de doença foi de  $2,7 \pm 2,7$  anos, identificando-se, no momento inicial, pacientes com apenas 3 meses de DM e outro com 13 anos de diagnóstico.

Os resultados de avaliação do controle metabólico estão apresentados na tabela 1. A glicemia de jejum dos pacientes com DM apresentou valores médios superiores a 150mg/dL, indicando um controle regular em ambos os momentos (T1 e T2).

**Tabela 1.** Parâmetros de avaliação do controle metabólico de crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 (T1 e T2) e controles atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da UFRN – Natal, RN, 2002.

	Diabetes tipo 1 (T1) (n = 20)		Diabetes tipo 1 (T2) (n = 20)		Controle (n = 17)	
	Md ± DP	Intervalo	Md ± DP	Intervalo	Md ± DP	Intervalo
<b>Glicemia de Jejum (mg/dL)</b>	166 ± 129	60 - 427	175 ± 109*	32 - 344	81 ± 7	70 - 93
<b>HbA1c (%)</b>	10,4 ± 2,0*	7,5 - 14,8	11,7 ± 2,2*†	8,6 - 15,7	7,1 ± 0,7	5,8 - 8,0
<b>Glicosúria 24h (g/24h)</b>	5,7 ± 6,9*	0,0 - 25,1	5,2 ± 4,5*	0,0 - 16,1	0,0	0,0

Md: média; DP: desvio padrão.

\* p<0,01 em relação ao grupo controle; † p<0,01 em relação ao grupo diabetes tipo 1 (T1)

Glicemia de Jejum e Glicosúria: teste "U" Mann-Whitney; HbA1c: teste "t" de Student

As médias das concentrações de HbA1c apontaram para um controle insatisfatório dos pacientes com DM1 já no momento T1, refletindo-se em um pequeno aumento, embora significativo, no segundo momento do estudo. A variação inter-individual da HbA1c demonstrou maiores alterações das concentrações no momento T2 em relação ao T1 em 15 pacientes. Identificou-se apenas 2 pacientes com DM1 no T1 com glicosúria acima de 20g/24h.

A tabela 2 expressa os resultados da excreção urinária de 24h de Zn e fracionada em 4 tempos dos pacientes com DM1 (T1 e T2) e grupo controle. As análises revelaram uma zincúria elevada no grupo de pacientes com DM1 nos períodos T1 e T2 em relação aos controles, entretanto dentro da faixa de normalidade (300-600µg/24h) (11). Foi observada diferença estatisticamente significativa na zincúria de 24h apenas entre os pacientes com DM1 no T2 e controles, considerando os valores expressos em µg/24h. No entanto, para a relação µmol Zn/mmol creat. 24h, constatou-se que não houve diferenças entre a excreção dos pacientes com DM1 entre o T1 e T2, sendo ambos maiores e estatisticamente diferentes dos controles.

No tocante à avaliação da excreção urinária de Zn por horário, constatou-se uma diferença estatisticamente significativa entre os 4 tempos em pacientes com DM1 no T1, e este fato continuou se repetindo no momento T2. O mesmo não foi observado para o grupo controle. Comparando a zincúria fracionada em relação ao grupo controle, houve diferença estatisticamente significativa no tempo 1 entre os pacientes com DM1 (T1 e T2). Também foram evidenciadas diferenças nos tempos 2 e 3 entre os pacientes com DM1 (T2).

## DISCUSSÃO

A excreção urinária de Zn é um parâmetro bastante utilizado na avaliação dos distúrbios fisiológicos de Zn em algumas doenças, especialmente em DM, atribuídos ao fato da hiperzincúria ser um dado observado tanto em pacientes com DM1 quanto DM tipo 2 (12). Concorrendo com os resultados do nosso estudo, uma maior excreção urinária de Zn também foi confirmada em crianças com DM1 por Pedrosa e cols., em 2000 (13).

**Tabela 2.** Valores de excreção urinária de zinco das crianças e adolescentes com diabetes tipo 1 (T1 e T2) e controles atendidos no Ambulatório de Endocrinologia Pediátrica da UFRN – Natal, RN, 2002.

Excreção Urinária de Zn (µg)	Diabetes tipo 1 (T1) (n = 20)		Diabetes tipo 1 (T2) (n = 20)		Controle (n = 17)	
	Md ± DP	Intervalo	Md ± DP	Intervalo	Md ± DP	Intervalo
Tempo 1 (6:00-12:00)	99,8 ± 80,9†	3,2 - 273,6	142,2 ± 150,9††	20,4 - 574,0	52,1 ± 54,2†	0,0 - 209,1
Tempo 2 (12:00-18:00)	88,0 ± 71,6†	0,0 - 199,8	112,1 ± 98,7*†	0,0 - 478,8	56,6 ± 55,9†	8,1 - 196,7
Tempo 3 (18:00-00:00)	70,5 ± 62,6§	4,5 - 243,2	99,8 ± 114,2*§	0,0 - 532,8	39,7 ± 38,1†	0,0 - 159,9
Tempo 4 (00:00-6:00)	112,8 ± 83,4	0,0 - 280,0	141,70 ± 83,9	31,3 - 305,9	67,8 ± 46,1†	3,9 - 176,0
Total 24h	371,4 ± 261,7	14,4 - 791,5	495,8 ± 367,2*	65,2 - 1740,6	216,3 ± 140,5	22,4 - 488,2
(µmol Zn/mmol creat. 24h)	1,15 ± 0,77*	0,1 - 2,6	1,15 ± 0,46*	0,56 - 1,95	0,61 ± 0,41	0,08 - 1,72

Md: média; DP: desvio padrão.

As médias na mesma linha, seguidas de asterisco, diferem estatisticamente em relação ao controle (p<0,05, teste "U" Mann-Whitney). As médias na mesma coluna, seguidas dos demais símbolos distintos, não diferem estatisticamente do nível de p<0,05 (teste de Friedman).

Com relação à variação circadiana da excreção urinária de Zn (tabela 2), os resultados sugerem uma heterogeneidade, característica do DM, independente da quantidade e tipo de Zn ingerido, se prevalecendo a origem dietética ou associada a uma fonte medicamentosa. Salienta-se o fato da excreção urinária de Zn ter sido significativamente maior em relação ao controle no grupo DM1 (T1) somente no horário das 6:00 às 12:00, enquanto que no T2 esta diferença continuou até o 3<sup>a</sup> horário com valores sempre maiores.

Estes dados conduzem a especulações no sentido de que na condição de DM, o organismo não consegue atenuar as oscilações circadianas de excreção urinária de Zn, seja este *pool* circulante em quantidades diferentes ou procedentes de fontes orgânicas ou inorgânicas.

Os estudos envolvendo suplementação com Zn e excreção urinária do mineral em pacientes com DM apresentam resultados contraditórios. Rausher e cols. (14), não verificaram influência da suplementação com Zn na excreção deste mineral em pacientes com DM tipo 2, sugerindo que o metabolismo do Zn não é alterado nestas condições. Diferentemente, Cunningham e cols. (15), após suplementar com 50mg Zn/dia por 28 dias pacientes com DM1 e controle, evidenciaram aumento da zincúria em quantidades semelhantes em ambos os grupos, além de elevar os níveis de HbA1c nos pacientes com DM.

Os parâmetros de avaliação do controle metabólico podem estar correlacionados com a hiperzincúria (10). Os nossos resultados apontaram correlações positivas entre zincúria ( $\mu\text{g}/24\text{h}$ ) e glicosúria, nos pacientes com DM1 (T1,  $r=0,3989$  e T2,  $r=0,5828$ ).

A hiperzincúria é preferencialmente um resultado da hiperglicemia do que qualquer outro efeito específico da insulina endógena ou exógena no túbulo renal (16). Os mecanismos têm sido atribuídos à proteinúria, afinidade do Zn por complexos de aminoácidos com glicose presentes na urina e aumento de Zn circulante na forma livre, devido à glicosilação da albumina, intensificando assim a fração filtrável de Zn e a filtração glomerular (17).

Um outro ponto que mereceu destaque diz respeito à correlação positiva entre a excreção urinária de Zn e o tempo de diagnóstico de doença. Há indícios de que à medida que aumenta o tempo de doença, o organismo perde os efeitos compensatórios e de homeostase na excreção de Zn, fato constatado no nosso estudo apesar do pouco tempo de diabetes ( $r=0,6325$ ), bem como em um estudo anterior (13).

A hiperglicemia é considerada a origem principal do desenvolvimento das complicações microvasculares no paciente com DM, que incluem retinopatia, neuropatia, oclusão dos pequenos vasos, bem como malformações fetais e macrosomia. O processo de dano celular que ocorre nestes casos é mediado por citocinas que induzem agentes intracelulares de oxidação, particularmente os radicais livres. Pelo fato do Zn ser necessário como cofator em uma variedade de enzimas antioxidantes, alterações no metabolismo deste mineral podem favorecer ao dano celular observado em pacientes com DM (16). O efeito protetor da suplementação com Zn no desenvolvimento da retinopatia diabética foi demonstrado em alguns estudos (18).

Apesar dos nossos dados de avaliação do controle metabólico, principalmente a HbA1c, terem apresentado valores médios significativamente superiores após a suplementação com Zn, esta situação pode não estar associada apenas ao uso do suplemento com Zn. É importante atentar para outras variáveis, difíceis de isolar e avaliar, que poderiam estar envolvidas no controle glicêmico, como, por exemplo, fatores emocionais, sócio-econômicos, insulinização, prática de atividade física regular, transgressões alimentares e ocorrência de viroses. O aumento do apetite referido no relato das mães também pode ter contribuído para opções alimentares omitidas no registro das dietas. Ressalta-se que algumas publicações demonstraram o efeito da suplementação com Zn na glicemia, quando são utilizadas altas doses, o que não foi o nosso caso (19).

Por outro lado, Neiwöhner e cols. (20), testando os efeitos da suplementação de Zn em pacientes com DM tipo 2, não constataram diferença significativa nos níveis de HbA1c no grupo de pacientes após a suplementação. O efeito agudo da suplementação oral de Zn em pessoas saudáveis com doses de 25, 37,5 e 50mg/dia também não alterou o metabolismo da glicose nem da insulina plasmática (21).

Em conclusão, os nossos resultados apontam para o fato da heterogeneidade e elevação da excreção urinária de Zn em pacientes com DM não depender da fonte de Zn, quer seja alimentar ou medicamentosa. O controle metabólico insatisfatório destes pacientes foi mantido, mesmo diante da suplementação, sugerindo mais pesquisas para assegurar o uso da suplementação oral de Zn como conduta nutricional, incluindo um controle de variáveis que estão diretamente relacionadas com a manutenção dos níveis glicêmicos, principalmente a insulinização, prática de atividade física e alimentação.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos o apoio do Laboratório Albion Incorporation®, CNPq e ao Fundo de Apoio à Pesquisa em Alimento e Medicamento – Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

## REFERÊNCIAS

- Aggett PJ, Comerford JG. Zinc in human health. *Nutr Rev* 1995;53:S16-S22.
- Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Alterações metabólicas e funcionais do zinco em diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42:422-30.
- Arguilla ET, Packer S, Tarma W, Miyamoto J. The effects of zinc on insulin metabolism. *Endocrinology* 1978;103:1440-9.
- Bettger W, O'Dell BL. Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. *J Nutr Biochem* 1993;4:194-207.
- Pidduck HG, Wren PJJ, Evans DAP. Hyperzincuria of diabetes mellitus and possible genetical implications of this observation. *Diabetes* 1970;19:240-7.
- Valee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993;73:79-118.
- Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;62:57-62.
- National Academic of Sciences, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (USA) - **Dietary reference intakes (DRI) for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, cooper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc.** Washington DC, 2001.
- Killerich S, Hvid-Jacobsen K, Vaag A, Sorensen SS. 65Zinc absorption in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed by whole-body counting technique. *Clin Chim Acta* 1980;189:13-8.
- Pedrosa LFC, Ferreira SRG, Cesarini PR, Cozzolino SMF. Influence of glycemic control on zinc urinary excretion in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:362-3.
- Gibson RS. Assessment of trace-elements status. In: Gibson RS, editor. **Principles of nutritional assessment.** Oxford, 1990. p.542-53.
- Salgueiro MJ, Krebs N, Zubillaga MB, Weill R, Postaire E, Lysionek AE, et al. Is there a need for zinc supplementation in diabetes mellitus patients? *Biol Trace Elem Res* 2001;81:215-28.
- Pedrosa LFC, Spinola-Castro A, Matsumoto M, Len J, Schwartzmans F, Camargo LP, et al. Evaluation of zinc in children with type 1 diabetes mellitus. In: Roussel AM, Anderson RA, Favier AE, eds. **Trace elements in man and animals.** New York: Plenum Publishers, 2000. p.511-3.
- Rausher AM, Fairweather-Tait SJ, Wilson PD, Gorrick WS, Greenwood R. Zinc metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Trace Element Med Biol* 1997;11:65-70.
- Cunningham JJ, Fu A, Mearkle L, Brown G. Hiperzincuria in individuals with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: concurrent zinc status and effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism* 1994;43:1558-62.
- Chausmer AB. Zinc, Insulin and Diabetes. *J Am Coll Nutr* 1998;17:109-15.
- Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. Zinc nutriture in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:577-84.
- Faure P, Benhamou PY, Perard A, Halimi S, Roussel AM. Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effects of an oral zinc supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:282-8.
- Raz I, Karsai D, Katz M. The influence of zinc supplementation on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Res* 1989;11:73-9.
- Niewoehner CB, Allen JI, Boosalis M, Levine AS, Morley JE. Role of zinc supplementation in type II Diabetes Mellitus. *Am J Med* 1986;81:63-8.
- Brandão-Neto J, Vieira JGH, Shuhama T, Russo EMK, Piesco RV, Curi PR. Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. *Biol Trace Elem Res* 1990;24:73-82.

### Endereço para correspondência:

Karine C.M. de Sena  
Av. Antônio Lira 152  
58039-050 João Pessoa, PB  
e.mail: kcmsena@yahoo.com.br