

Lúcia de F. Campos Pedrosa
Sílvia Maria F. Cozzolino

Departamento de Saúde Coletiva e
Nutrição da Universidade Federal do
Rio Grande do Norte, Natal, RN
(LFCP) e Departamento de Alimentos
e Nutrição Experimental da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo, São
Paulo, SP (SMFC).

Recebido em 22/04/98
Revisado em 16/07/98
Aceito em 16/11/98

RESUMO

O objetivo desta revisão foi relatar as alterações metabólicas e fisiológicas do zinco na presença do *diabetes mellitus*. O zinco é componente de várias enzimas e participa de vias metabólicas que envolvem a síntese de proteínas, metabolismo de carboidratos, de lipídeos e de ácidos nucléicos. Este mineral tem sido relacionado com a interação entre hormônios e seus receptores, e com melhoras no estímulo pós receptor. Estudos *in vitro* apontam que a insulina pode se complexar com o zinco melhorando a solubilidade e estocagem deste hormônio nas células beta do pâncreas. Em diabetes mellitus experimental, tem sido detectado alterações na concentração e na distribuição de zinco nos tecidos, assim como hiperzincúria logo após a indução da doença. Em pacientes com diabetes do tipo 1 ou tipo 2, as avaliações bioquímicas têm demonstrado concentrações de zinco no plasma inversamente proporcionais ao tempo de duração da doença, baixos valores em células sanguíneas, assim como hiperzincúria logo após a indução da doença. O mau controle metabólico nestes pacientes pode estar associado à depleção intracelular de zinco, predispondo a alterações no estado nutricional deste mineral. O conhecimento das funções do zinco no metabolismo de nutrientes, no crescimento, no sistema imunológico e nos tecidos oculares tem gerado especulações em relação ao envolvimento da deficiência deste micronutriente na gênese de algumas complicações da doença. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/6:422-430)

Unitermos: Diabetes; Zinco; Metabolismo; Micronutrientes

ABSTRACT

The aim of this review is to discuss physiological and metabolic alterations of zinc in diabetes mellitus. Zinc is a component of diverse enzymes and also participates in metabolic pathway involving protein synthesis, carbohydrate, and metabolism of lipid and nucleic acids. This mineral has been related to the interaction between hormones and their receptors including the improvement of post receptor stimuli. *In vitro* studies demonstrate that insulin can bind to zinc improving the solubility and the storage of this hormone in the islets of Langerhans. In experimental diabetes alterations in zinc concentration and distribution have been detected, as well as hyperzincuria immediately after induction of the disease. In patients with type 1 and type 2 diabetes a negative correlation between plasma zinc and duration of the disease was observed. Other evaluations frequently show hyperzincuria. Poor metabolic control in these patients can be associated with intracellular zinc depletion, this fact can influence zinc status alterations. The knowledge of zinc functions are important to nutrient metabolism, growth, immune system and eye and have prompted especulations regarding a link between zinc deficiency and the genesis of chronic diabetic complications. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/6:422-430)

Keywords: Diabetes; Zinc; Metabolism; Micronutrients

ZINCO E DIABETES MELLITUS

NOS ÚLTIMOS ANOS DIVERSOS ESTUDOS em animais e humanos apontam alterações de micronutrientes na presença de diabetes, e a deficiência

de minerais ou vitaminas tem sido associada com as complicações da doença.

Neste aspecto, o zinco, em particular, tem sido o mineral de maior interesse tanto na prática médica como na pesquisa acadêmica de âmbito multidisciplinar. As bases bioquímicas que explicam a deficiência de zinco e a inter-relação com determinadas doenças, tornam evidentes que no caso do diabetes, as alterações metabólicas produzidas nos tipos 1 e 2 poderiam ser agravadas pela deficiência deste mineral, ou por outro lado, esta doença favoreceria os distúrbios metabólicos do zinco.

Aspectos Metabólicos e Fisiológicos do Zinco

O reconhecimento do zinco como mineral essencial para o organismo, cronologicamente coincidiu com a identificação deste elemento como componente estrutural da insulina, presente na fração microsomal das ilhotas de Langerhans (1). Posteriormente, sua função foi relacionada com o estímulo à secreção e estocagem de insulina (2).

A distribuição de zinco nos tecidos e *pools* extracelulares parece ser sensível a variações hormonais. Estudos experimentais evidenciaram que as interações hormonais moduladas em parte pelo glucagon, insulina e glicocorticóides alteram o metabolismo de zinco no fígado (3). Os glicocorticóides, que estão aumentados no diabetes descompensado, estimulam a captação de zinco pelas células hepáticas em animais (4,5) e provavelmente em humanos (6). Os corticosteróides foram relacionados com a diminuição das concentrações de zinco no soro e plasma (7); e o glucagon tem sido reconhecido pela ação de estimular a captação de zinco em células parenquimatosas de fígado de ratos (8).

Desta forma, no caso de doenças caracterizadas por distúrbios hormonais como o diabetes, a interpretação de dados de avaliação nutricional de zinco deve ser feita de forma criteriosa, e fundamentada nos aspectos metabólicos deste micronutriente.

O zinco é absorvido preferencialmente no jejuno. No lúmen intestinal o zinco se complexa com ligantes exógenos provenientes da digestão alimentar, e endógenos provenientes das excreções pancreática, biliar e da mucosa. Alguns fatores dietéticos, intraluminares e sistêmicos influenciam na captação e no transporte celular de zinco, tais como: forma química do elemento na dieta, interação ferro-zinco, taninos, oxalatos, fitatos, drogas, catabolismo, hormônios, infecções e estresse (9-11).

A captação de zinco pela superfície da borda em escova é regulada homeostaticamente, por mecanismo

de difusão e processos mediados por carreadores. A compartimentalização do zinco na célula intestinal depende da regulação da metalotioneína, uma proteína de baixo peso molecular, com capacidade quelante para cobre, zinco e outros cátions divalentes. A expressão gênica da metalotioneína é induzida por glicocorticóides, glucagon e pela alta ingestão dietética de zinco (3).

Hempe e col. (12) identificaram uma outra proteína presente na mucosa intestinal, conhecida como CRIP (Cistein-Rich Intestinal Protein), que se liga ao zinco na função de carreador intracelular aumentando a velocidade de absorção.

Segundo modelo proposto para ação simultânea destas duas proteínas, a metalotioneína regularia a absorção de zinco competitivamente, limitando o zinco que se liga à CRIP no processo de transferência basolateral (12). Em estudo com ratos diabéticos, estas respostas homeostáticas foram constatadas diante de uma elevada ingestão de zinco (13).

O zinco é transportado no plasma ligado a albumina (57%), a-2 macroglobulina (40%), e aminoácidos (3%). Uma vez absorvido, o zinco é captado pelo fígado, e, subsequentemente, distribuído para os outros tecidos (14).

O fígado é um dos principais sítios de síntese de metalotioneína corpórea, a qual é estimulada por hormônios. Esta proteína funciona como um *pool* lábil de zinco, que pode liberar este elemento para ser utilizado pelo organismo em estados fisiológicos que exigem uma maior demanda deste mineral como, por exemplo, estresse e desenvolvimento fetal (15).

A excreção de zinco é feita principalmente pelo trato gastrointestinal, sendo cerca de 2-5 mg provenientes das secreções pancreáticas exócrinas (16). Sob condições normais, 95% do zinco da fração filtrável do plasma é reabsorvido na parte distal do túbulo renal. As perdas urinárias variam de 300-600 µg/dia, influenciadas por mecanismos de secreção do túbulo proximal do néfron (17).

Nos estados catabólicos resultantes de queimaduras, traumas, cirurgias, subnutrição, diabetes, e em algumas patologias renais e hepáticas, tem sido constatado um aumento na excreção urinária de zinco (14).

Bases Bioquímicas da Deficiência de Zinco

O zinco tem sido destacado por suas funções catalíticas, estruturais e reguladoras, por ser componente de muitas enzimas (± 200), de sistemas de transcrição de genes e de receptores hormonais. Este também participa de vias metabólicas que envolvem síntese protéi-

ca, metabolismo de carboidratos, lipídeos, ácidos nucleicos, embriogênese e apoptose (9). Disto decorre sua essencialidade no metabolismo, crescimento e reprodução humana.

Existem três teorias que explicam as bases bioquímicas das manifestações clínicas da deficiência de zinco: (a) decréscimo na atividade das metaloenzimas; (b) alterações na expressão de genes e (c) alterações na estrutura e funções das membranas celulares (18).

Considera-se que a relação entre zinco e sinais de membrana na regulação hormonal, melhora a interação entre os hormônios e seus receptores, como observado no hormônio do crescimento e prolactina (19). Neste contexto, outra ação atribuída ao zinco, refere-se ao estímulo pós-receptor, que aumenta a translocação dos transportadores de glicose dos seus sítios intracelulares para a membrana plasmática (20).

Na última década, o papel fisiológico do zinco como antioxidante foi evidenciado fundamentalmente por dois mecanismos: proteção de grupos sulfidrilo contra oxidação, e inibição da produção de espécies reativas de oxigênio por metais de transição. Estes aspectos reforçam o papel do zinco como estabilizador de membrana plasmática, e de outras membranas de organelas encapsuladas (21).

A primeira manifestação de deficiência de zinco clinicamente identificada foi a acrodermatite enteropática, uma desordem congênita que surge na infância e é caracterizada por alopecia, diarreia, lesões de pele e imunodeficiência celular (14). A dificuldade em detectarem-se estados pré-clínicos de deficiência de zinco, se deve ao fato dos sinais serem diversificados e inespecíficos em quadros de deficiência limítrofe e/ou grave (Tabela 1).

Tabela 1 - Manifestações Clínicas da Deficiência de Zinco.

Retardo no crescimento
Atraso na maturação sexual e impotência
Hipogonadismo e hipospermia
Alopecia
Lesões de pele
Lesões epiteliais, como glossite, distrofia de unhas
Deficiências imunológicas
Distúrbios neurológicos
Cegueira noturna
Hipoguesia
Dificuldade de cicatrização de feridas e ulcerações
Perda de apetite
Lesões oculares, incluindo fotofobia e falta de adaptação ao escuro

Fonte: King & Keen, 1994 (14).

O interesse pelo desenvolvimento de estudos sobre zinco e diabetes, baseia-se no fato do zinco ser importante para várias funções orgânicas, as quais encontram-se alteradas em indivíduos com diabetes, como por exemplo: crescimento, maturação sexual, cicatrização de feridas, capacidade visual e função imune.

Neste contexto, devemos também considerar outros aspectos que já começam a serem explorados. Haglund e cols. (22) evidenciaram, em uma população sueca, a associação entre a etiopatogenia do diabetes mellitus tipo 1 e a baixa concentração de zinco na água de beber.

Zinco e Insulina

A distribuição do zinco nas ilhotas de Langerhans varia de acordo com a espécie animal. Foi demonstrado *in vitro*, que a insulina possui a propriedade de se complexar com o zinco, o que pode explicar a influência do zinco na solubilidade e estocagem deste hormônio nos grânulos das células beta do pâncreas (2).

Estes mecanismos propostos foram confirmados por Grant e cols. (23) ao observarem que a proinsulina de porco, colocada em meio com excesso de Zn^{2+} , ligou mais que 5 átomos/mol de proteína e se polimerizou, formando agregados solúveis de alto peso molecular.

Coulston e col. (24) observaram em adipócitos de ratos, que o zinco tem um efeito estimulatório na lipogênese, similar à insulina, e que este efeito é somado quando os dois são incubados juntos. Os autores discutiram que a importância do zinco na interação insulina/adipócito deve-se ao efeito estimulatório direto, e ao aumento da capacidade de ligação da insulina aos seus receptores. A extrapolação destas observações, em nível clínico, induz à especulações sobre a influência da relativa ou absoluta deficiência de zinco, no desencadeamento da resistência à insulina e do diabetes tipo 2.

Begin-Heick e cols. (25) investigaram a resposta secretória de insulina, em camundongos obesos submetidos a suplementação com zinco, e verificaram que a hiperinsulinemia foi atenuada. Nestes animais também foram identificadas alterações na distribuição de zinco nos tecidos.

Goldberg e cols. (26) constataram em ilhotas pancreáticas de coelhos e humanos, que o surgimento do diabetes mellitus foi seguido por um decréscimo no conteúdo de zinco nas células secretoras de insulina, concomitantemente com a gravidade da doença.

Zinco e Tolerância à Glicose

Os experimentos delineados para investigar os efeitos do zinco na tolerância à glicose são tão antigos quanto a descoberta da insulina. Park e cols. (27) em estudo realizado com animais consumindo dieta deficiente em zinco, observaram que a tolerância à curva da glicose diminuiu, embora com níveis normais de insulina e glucagon sanguíneo. Tais resultados sugeriram alguma consequência da deficiência de zinco na resistência periférica à insulina.

No caso de deficiência limitrofe de zinco em animais foi reportada uma acentuada redução da incorporação de glicose no tecido adiposo, e uma maior formação de glicogênio hepático. Os autores consideraram estas modificações metabólicas como respostas adaptativas direcionadas para o armazenamento de glicose no fígado (28).

As pesquisas baseadas em teste de tolerância à glicose e zinco realizadas em humanos são escassas, e, em sua grande maioria, são conduzidas em indivíduos saudáveis. Um dos primeiros estudos com deficiência de zinco que registrou intolerância à glicose foi delineado por Sandstead e cols. (29).

Brandão-Neto e cols. (30) observaram que não houve alterações nos níveis de glicose, nem de insulina plasmática, ao realizarem teste de tolerância oral com glicose em indivíduos saudáveis que recebiam altas doses de zinco. Além disto, neste segundo estudo foi referido um significativo decréscimo de cortisol.

Em conjunto, os resultados obtidos nestas investigações com animais e humanos demonstram que o estado nutricional de zinco tem influência nas vias metabólicas dos substratos energéticos.

Estudos sobre Zinco e Diabetes Mellitus Experimental

Lowry e cols. (31) realizaram um dos primeiros experimentos com diabetes e zinco em ratos diabéticos, e observaram um decréscimo de ^{65}Zn no pâncreas, 24 h após a administração intravenosa do isótopo, como também um aumento da concentração de ^{65}Zn nos rins destes animais.

Mais tarde outros animais experimentais foram utilizados por Tarui (32), que investigou a excreção urinária de zinco em cachorros pancreatomizados e coelhos tornados diabéticos por aloxana. A hiperzincúria foi oito vezes maior nos animais pancreatomizados, após 3 dias da intervenção cirúrgica. Os coelhos desenvolveram uma hiperzincúria transiente nas primeiras 24 horas após o surgimento do diabetes, tornando-se permanente depois de 2 - 3 dias. Diante deste quadro o autor sugeriu que estas alterações fo-

ram devidas a presença de compostos endógenos quelantes do zinco provavelmente produzidos no desencadeamento do diabetes.

Failla e col. (33) detectaram um aumento nos níveis de zinco hepático (29%), renal (15%) e plasmático (20%) em ratos, após 10 dias de administração do agente diabetogênico. Elevadas concentrações de zinco ligado à metalotioneína foram registradas nos rins e fígado, e a distribuição de zinco entre as proteínas hepáticas foi alterada. A administração diária de insulina fez retornarem as concentrações normais de zinco nos tecidos.

Craft e col. (34) estudaram as alterações de oligoelementos em diabetes mellitus considerando a absorção intestinal em ratos diabéticos. A absorção aparente de zinco nestes animais aumentou três vezes mais que nos controles, e além disto foi detectada uma hiperplasia do trato gastrointestinal, interpretada como uma adaptação fisiológica do estado de diabetes.

A indução do diabetes em ratos por estreptozotocina e o acompanhamento das alterações de zinco por períodos agudos e crônicos (4 semanas) foram o objetivo de outra investigação que indicou elevadas concentrações de zinco no rim e fígado, concomitantemente com o aumento de metalotioneína, respectivamente após 2 e 7 dias de experimento. Com o tempo estas concentrações aumentaram linearmente, atingindo no final do experimento valores 23 vezes maiores que os basais. Nestes animais também foram verificadas alterações na distribuição de zinco no citosol hepático (35).

Distúrbios na distribuição de zinco foram observados, da mesma forma, em ratas diabéticas gestantes e respectivos fetos (36). Particularmente neste estudo, os fetos de ratas diabéticas apresentaram menores concentrações de zinco e metalotioneína no fígado, em contraste com os altos valores apresentados pelas mães. Isto sugere alterações no transporte e na captação de zinco pela placenta, cuja deficiência pode afetar o desenvolvimento dos fetos como também provocar anormalidades no sistema imunológico.

Outro estudo clássico para verificar alterações na distribuição tecidual de zinco em animais diabéticos foi conduzido por Levine e cols. (37), utilizando um modelo de diabetes tipo 2, com camundongos geneticamente obesos; e outro de diabetes tipo 1, com ratos diabéticos por indução de estreptozotocina. Os resultados indicaram que os animais obesos tinham baixas concentração de zinco no soro e osso, além de alta excreção urinária deste elemento. Diante deste quadro, os autores sugeriram uma possível associação entre a deficiência de zinco e a patogênese da resistên-

cia à insulina em diabetes tipo 2. Os prováveis mecanismos envolvidos nesta discussão foram relatados anteriormente (20).

Posteriormente, as concomitantes descobertas da participação do zinco em diversas funções orgânicas, nortearam mudanças nos protocolos experimentais relativos a esta linha de investigação. Sabe-se que os tecidos oculares possuem considerável teor de zinco, e, que alterações morfológicas de retina já foram comprovadas em ratos submetidos à deficiência grave de zinco. No estudo de Yagihashi e cols. (38) foi relatado que a retina e o coróide de camundongos espontaneamente diabéticos, e de ratos deficientes em zinco, apresentaram significativa decréscimo deste mineral.

Estudos sobre Zinco e Diabetes Mellitus em Humanos

Os parâmetros bioquímicos mais utilizados na avaliação de zinco, em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, tem sido as medidas no plasma, soro e urina; e em menor proporção, em eritrócitos, leucócitos, plaquetas e células do sistema imune. De uma maneira geral os resultados destes estudos são interpretados considerando-se o tempo de duração da doença, o controle metabólico, e as complicações quando existentes.

Segundo relatos da literatura, as medidas de zinco no soro e plasma em pacientes diabéticos apresentam comportamento variado, podendo estar altas, baixas ou não diferentes dos grupos controles. Pidduck e cols. (39) não detectaram diferenças no zinco plasmático avaliado em pacientes diabéticos e em controles, e posteriormente o mesmo foi verificado por outros autores em pacientes diabéticos de ambos os tipos (40,41).

Diferentemente, Mocchegiani e cols. (42); Walter e cols. (43); Garg e cols. (44) e Williams e cols. (45) ao conduzirem a avaliação de zinco no soro ou plasma de pacientes diabéticos encontraram baixos valores quando comparados com os indivíduos controles.

Em estudos retrospectivo realizado com 73 crianças com diabetes tipo 1 (duração da doença \pm 7 anos), e prospectivo composto de 19 crianças também diabéticas, a hiperzincúria foi constatada, em relação ao grupo controle. No segundo grupo, as concentrações de zinco no soro e plaquetas dos pacientes apresentaram-se diminuídas no momento do diagnóstico, e, após o primeiro mês de insulinização, aumentaram gradualmente quase atingindo os valores normais ao longo do período avaliado. Os teores de zinco no cabelo não diferiram dos controles, assim como ne-

nhuma correlação foi observada entre esta medida e os parâmetros sanguíneos (46).

Em crianças e adultos jovens com diabetes tipo 1, Canfield e cols. (47) reportaram uma elevada excreção urinária de zinco, que juntamente com as concentrações deste elemento no plasma e cabelo, foram significativamente correlacionadas com os índices de controle metabólico, avaliados por meio da glicose de jejum e da hemoglobina glicosilada.

Kinlaw e cols. (48) em pacientes com diabetes tipo 2, e, Pedrosa e cols. (49) em pacientes com diabetes tipo 1, referiram similarmente hiperzincúria correlacionada com glicosúria e com o controle metabólico.

Na tentativa de elucidar mecanismos da hiperzincúria, McNair e cols. (50) avaliaram um grupo de 60 indivíduos adultos diabéticos tratados com insulina, com creatinina normal no soro e ausência de proteinúria; e outro grupo de indivíduos sem diabetes. Os resultados obtidos demonstraram hiperzincúria correlacionada com glicosúria e diurese nos pacientes diabéticos, sem associação com o tempo de doença. As concentrações de zinco e albumina no soro dos pacientes apresentaram-se normais embora correlacionando-se negativamente com o tempo de doença. Estes valores de zinco no plasma diante de um quadro de hiperzincúria crônica, levaram os autores a sugerir que a condição de diabetes poderia gerar um mecanismo de hiperabsorção intestinal compensatória.

Anos depois, esta hiperabsorção intestinal compensatória foi contestada por Kailerich e cols. (51), ao medirem a absorção de ^{65}Zn em indivíduos com diabetes tipo 1, com bom controle ($\text{HBA}_{1\text{C}} = 7,8\%$), e obterem como resultado uma tendência de menor absorção nestes indivíduos, a qual foi expressa por 30,6 % contra 42,6 % dos controles. Somado a isto, a hiperzincúria nestes pacientes foi duas vezes maior em relação aos controles, levando os autores a proporem uma depleção intracelular crônica de zinco em diabetes mellitus, independente do controle metabólico da doença.

Estas especulações sobre o agravamento do estado nutricional de zinco em diabetes mellitus são também fortalecidas, pelos estudos que mostram uma correlação negativa entre zinco no soro e tempo de duração da doença (49,51).

Cunningham e cols. (52) administraram uma suplementação com 50 mg de zinco/dia, durante 28 dias, em pacientes com diabetes tipo 1 e indivíduos saudáveis. O zinco foi avaliado nos tempos basal e após 14 e 28 dias de intervenção, pelas medidas na urina, plasma, eritrócitos, leucócitos, zinco ligado à albumina

e capacidade de ligação das proteínas plasmáticas com zinco (CLPPZn). Os resultados mais relevantes indicaram uma acentuada hiperzincúria nos pacientes diabéticos, tomando por referência as medidas basais, a qual persistiu durante todo experimento. Mesmo diante da suplementação, os teores de zinco no eritrócito destes pacientes foram inferiores aos controles na ordem de 7%, o que foi atribuído às perdas de zinco associadas a hiperzincúria. A CLPPZn decresceu durante o experimento em ambos os grupos, o que foi interpretado como um mecanismo de regulação orgânica contra toxicidade por minerais.

Analogamente, Williams e cols. (45) observaram em pacientes diabéticos, uma tendência a apresentar menores concentrações de zinco em granulócitos e em células mononucleares. A depleção intracelular de zinco também foi relatada em crianças com diabetes tipo 1 avaliadas por meio dos eritrócitos, leucócitos e polimorfonucleares (80).

Os distúrbios metabólicos de zinco em associação com as complicações do diabetes têm sido investigados principalmente nos casos de atraso de crescimento, polineuropatias, nefropatia, retinopatia e reduzida função imune.

No protocolo experimental definido por Krausova e cols. (53), o zinco foi avaliado no soro e na urina de um grupo de pacientes diabetes tipo 1 com função renal normal; e em outro grupo com insuficiência renal crônica resultante da nefropatia diabética. Os grupos controles foram constituídos por: (a) indivíduos saudáveis e (b) indivíduos não diabéticos com insuficiência renal crônica. Nos pacientes diabéticos com função renal normal, o zinco no soro não foi diferente dos controles; mas a excreção urinária de zinco foi significativamente aumentada e correlacionada positivamente com a proteinúria e glicemia. Nos dois grupos de diabéticos, o "clearance" fracional de zinco foi significativamente maior e correlacionado com a glicemia, o que sugere um declínio da absorção tubular de zinco na hiperglicemia. Nos pacientes com nefropatia, os resultados não foram diferentes dos não diabéticos com o mesmo grau de insuficiência renal. Estes pacientes, quando comparados com os controles, apresentaram baixos valores de zinco no soro e excreção urinária de zinco normal.

A zincúria em pacientes diabéticos, também tem sido estudada associada com a microalbuminúria, uma medida que reflete a nefropatia incipiente. Numa avaliação simultânea de zinco e microalbuminúria foi conduzida em 169 pacientes com diabetes tipo 1 divididos em três diferentes grupos submetidos a: (a) coleta de urina 24 h, (b) realização de teste de provocação de exercício e (c) coleta de urina

em estado de repouso após a ingestão de água. Nos indivíduos do primeiro grupo, foi referida uma elevação simultânea da microalbuminúria (> 15mg/L) e zincúria (0,83 mg/L), apesar de não ter sido detectada correlação significativa entre estas duas medidas. No segundo grupo, o exercício não provocou aumento da zincúria e somente da albuminúria; e no terceiro, por sua vez, a microalbuminúria e a zincúria também estiveram presentes concomitantemente. O mecanismo sugerido para discutir a excreção aumentada de zinco versus nefropatia incipiente, diz respeito a perda de zinco urinário devido a falhas na reabsorção tubular, como também a excreção de complexos zinco-proteína pelos glomérulos. O fato da excreção de albumina durante o exercício não influenciar aumentando as perdas de zinco, parece indicar que a zincúria não resulta diretamente do extravasamento de albumina pelo glomérulo (54).

Atualmente algumas publicações referem a inter-relação entre diabetes, função imune e estado nutricional de zinco. A timulina é um hormônio importante para maturação e diferenciação de linfócitos T, cuja atividade biológica depende do zinco. Em modelo experimental de deficiência limítrofe de zinco com humanos, Prasad e cols. (55) mostraram que a atividade da timulina foi decrescida e corrigida *in vivo* e *in vitro*, após a suplementação, sugerindo assim que esta medida é um indicador sensível para avaliação de zinco. Alterações nas funções imunológicas dependentes dos linfócitos T têm sido encontrados em pacientes diabéticos (56).

Em outra investigação feita em 15 jovens com diabetes tipo 1 foram verificados baixos valores de zinco, e redução da timulina ativa no plasma destes pacientes, enquanto a forma inativa foi elevada. Concomitantemente foi realizado um experimento *in vitro*, acrescentando-se zinco às formas inativas de timulina. Os resultados mostraram um desaparecimento da atividade inibitória nas formas inativas, e, paralelamente, as formas ativas deste hormônio foram aumentadas. Estes dados claramente demonstram que em diabéticos, os baixos valores de timulina encontrados não decorrem de falhas do timo endócrino, mas possivelmente de defeitos periféricos na saturação de zinco pelas moléculas de timulina (42).

Nakamura e cols. (57) reportaram que o "clearance" corpóreo de zinco foi alto em crianças com diabetes tipo 1, quando comparadas aos seus controles, havendo uma correlação negativa com a velocidade de crescimento. Diante disto, os autores comentaram que a baixa estatura em crianças com diabetes pode decorrer em parte de uma deficiência de zinco.

Golik e cols. (58) evidenciaram em pacientes com diabetes tipo 2 um quadro clínico de hiperzincúria associado com insuficiência cardíaca congestiva, ao serem estes pacientes comparados com outro grupo de indivíduos diabéticos sem complicações, e com indivíduos não diabéticos que apresentavam somente insuficiência cardíaca congestiva.

Em publicação sobre retinopatia diabética percebe-se uma tendência ao uso de suplementação de zinco em pacientes diabéticos com complicações. Nesta investigação, indivíduos com diabetes tipo 1 com e sem retinopatia receberam uma dose de zinco de 30 mg/dia durante 3 meses. Os grupos foram avaliados em três etapas quanto aos seguintes parâmetros: Zn, Cu e Se no plasma, glutathione peroxidase no plasma e eritrócito, Cu-Zn superóxido dismutase no plasma, e produtos marcadores de peroxidação lipídica. Dos resultados obtidos, deve-se destacar que os valores basais de zinco no plasma foram menores nos pacientes com retinopatia. Com a suplementação, estes pacientes se recuperaram desta deficiência, pois os mesmos atingiram concentrações de zinco plasmático maiores do que aqueles sem retinopatia. Ao término do experimento a atividade da glutathione peroxidase foi aumentada, e a quantidade de substâncias indicadoras de peroxidação foram reduzidas, refletindo um decréscimo de peroxidação lipídica. Estes dados confirmam o papel antioxidante do zinco, protegendo o sítio ativo da enzima glutathione peroxidase contra agentes tóxicos como glicose, e produtos de oxidação lipídica (59).

Na mais recente investigação realizada pelas autoras (dados não publicados) com crianças com diabetes tipo 1 e um grupo controle, observou-se uma hiperzincúria significativamente maior nestes pacientes, distúrbios de circulação de zinco avaliados pela capacidade de ligação das proteínas plasmáticas, além de depleção eritrocitária deste mineral nas crianças com mau controle metabólico.

Analisando os estudos relatados nesta revisão podemos fazer as seguintes considerações:

(1) A importância do zinco em diabetes mellitus é evidenciada principalmente, pelas suas funções relacionadas com mecanismos hormonais e com a metabolização de substratos energéticos.

(2) No diabetes mellitus experimental são reconhecidas alterações metabólicas do zinco nos processos absorptivos, de transporte e de distribuição tecidual.

(3) Em pacientes diabéticos, as alterações metabólicas e funcionais de zinco podem conduzir a uma deficiência crônica deste elemento; e são manifestadas pela hiperzincúria, depleção intracelular e

exacerbação destes sinais na presença de algumas complicações.

REFERÊNCIAS

1. Scott DA, Fisher AM. The insulin and zinc content of normal and diabetic pancreas. *J Clin Invest* 1938;17:725-8.
2. Maske H, Germany M. Interaction between insulin and zinc in the islets of Langerhans. *Diabetes* 1957;6:335-41.
3. Cousins R. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985;65:238-308.
4. Cox RP. Hormonal induction of increased zinc uptake in mammalian cell cultures: requirement for RNA and protein synthesis. *Science* 1969;165:196-9.
5. Failla ML, Cousins RJ. Zinc uptake by isolated rat liver parenchymal cells. *Biochim Biophys Acta* 1978;538:435-44.
6. Henry RI, Foster DM, Aamodot RL, Berman M. Zinc metabolism in adrenal cortical insufficiency effects of carbohydrate active steroids. *Metabolism* 1984;33:491-501.
7. Flynn A, Pories WJ, Strain WH, Hill OA. Zinc deficiency with altered adrenocortical function and its relation to delayed healing. *Lancet* 1973;1:789-90.
8. Kuipers PJ, Cousins RJ. Zinc accumulation in the rat liver parenchymal cells in primary culture and response to glucagon and dexamethasone. *Fed Proc* 1984;43:1403.
9. Aggett PJ, Comerford JG. Zinc in human health. *Nutr Rev* 1995;53(9):S16-S22.
10. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Biodisponibilidade de zinco em dieta regional do Nordeste. *Rev Farm Bioquim Univ de São Paulo* 1990;26(2):123-33.
11. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF. Efeito da suplementação com ferro na biodisponibilidade de zinco em uma dieta regional do nordeste do Brasil. *Rev Saúde Pública* 1993;27(4):266-70.
12. Hempe JM, Cousins RJ. Cystein-rich intestinal protein and intestinal metallothionein: an inverse relationship as a conceptual model for zinc absorption in rats. *J Nutr* 1992;122:89-95.
13. Escobar O, Sandoval M, Vargas A, Hempe JM. Role of metallothionein and cystein-rich intestinal protein in the regulation of zinc absorption by diabetic rats. *Pediatr Res* 1995;37(3):321-7.
14. King JC, Keen CL. Zinc. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. *Modern nutrition in health and disease*, 8 ed. Philadelphia. 1994;214-30.
15. Bremner I, Beattie JH. Metallothionein and the trace minerals. *Ann Rev Nutr* 1986;55:913-51.
16. Vallee BL, Falchuk H. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993;73(1):79-117.
17. Abu-Hamdan DK, Midgal SD, Whitehouse R, Rabbani P, Prasad AS, McDonald FD. Renal handling of zinc: effect of cysteine infusion. *Am J Physiol* 1981;241:487-94.
18. Bettger W, O'Dell BL. Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. *J Nutr Biochem* 1993;4:194-207.
19. Cunningham BC, Bass S, Fuh G, Wells JA. Zinc mediation

- of binding of human growth hormone to the human prolactin receptor. **Science** 1990;250:1709-13.
20. Ezaki O. IIb group metal ions (Zn²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺) stimulate glucose transport activity by post-insulin receptor kinase mechanism in rat adipocytes. **J Biol Chem** 1989;264:16118-22.
 21. Bray TM, Better WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. **Free Radical Biol Med** 1990;8:281-91.
 22. Hanglund B, Ryckenberg K, Selinus O, Dahlquist G. Evidence of a relationship between childhood-onset Type I diabetes and a low groundwater concentration of zinc. **Diabetes Care** 1996;19(8):873-5.
 23. Grant PT, Coombs TL, Frank BH. Differences in the nature of the interaction of insulin and pro-insulin with zinc. **Biochem J** 1972;126:433-40.
 24. Coulston L, Dandona P. Insulin-like effects of zinc on adipocytes. **Diabetes** 1980;29:665-7.
 25. Begin-Heick N, Dalpe-Scott M, Rowe J, Heick HMC. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. **Diabetes** 1985;34:179-84.
 26. Goldberg ED, Eschenko VA, Bovt VD. Zinc content of pancreatic islets in diabetes. **Ark Patol** 1992;54(5):24-8. Apud: **Comprehensive Medline**. Peabody: EBSCO, 1996. N. (CD.ROM)
 27. Park JH, Grandjean CJ, Hart MH, Erdman SH, Pour P, Vanderhoof JA. Effect of pure zinc deficiency on glucose tolerance and insulin and glucagon levels. **Am J Physiol** 1986;251:E273-8.
 28. Reeves PG, O'Dell BL. The effects of a mild deficiency on glucose metabolism in fasted-refed rats. In: Mills CF, **Trace Elements in Man and Animals**. Tema 5, 1985;57-8.
 29. Sandstead HH, Prasad AS, Schulest AR, Farid Z, Miale A. Human zinc deficiency, endocrine manifestation and response to treatment. **Am J Clin Nutr** 1967;20:422.
 30. Brandão Neto J, Vieira JGH, Shuhama T, Russo EK, Plesco RV, Curi PR. Interrelationships of zinc with glucose and insulin metabolism in humans. **Biol Trace Elem Res** 1990;24:73-82.
 31. Lowry JR, Baldwin RR, Harrington RV. Uptake of radiozinc by normal and diabetic rat pancreas. **Science** 1954;119:219.
 32. Tarui S. Studies on zinc metabolism. Effects of the diabetic state on zinc metabolism. **Endocrinol Jpn** 1963;10:9-15.
 33. Failla ML, Kiser RA. Altered tissue content and cytosol distribution of trace metals in experimental diabetes. **J Nutr** 1981;111:1900-9.
 34. Craft NE, Failla ML. Zinc, iron and copper absorption in the streptozotocin - diabetic rat. **Am J Physiol** 1983;244:E122-E8.
 35. Failla ML, Kiser RA. Hepatic and renal metabolism of copper and zinc in the diabetic rat. **Am J Physiol** 1983;244:E115-E21.
 36. Uriu-Hare JY, Stern JS, Keen CL. The effects of diabetes on the molecular localization of maternal and fetal zinc and copper metalloprotein in the rat. **Biol Trace Elem Res** 1988;18:71-9.
 37. Levine AS, McClain CJ, Handwerger BS, Brown DM, Morley JE. Tissue zinc status of genetically diabetic and streptozotocin-induced diabetic mice. **Am J Clin Nutr** 1983;37:382-6.
 38. Yagihashi O, Ishikama H, Kitano S. The dynamics of trace elements in eye tissue. **Nippon Ganka Zasshi** 1991;95:771-5. Apud: **Comprehensive Medline**. Peabody: EBSCO, 1996.n. (CD.ROM)
 39. Pidduck H, Wren P, Evans D. Hyperzincuria of diabetes mellitus and possible genetical implications of this observation. **Diabetes** 1970;19:240-9.
 40. McNair P, Kilerich S, Christiansen C. Development of bone mineral loss in insulin treated diabetes mellitus. A 1 year follow up study 60 patients. **Eur J Clin Invest** 1981;11:55-9.
 41. Sjögren A, Edvinsson L, Floren CF, Abdulla, Srinivas U. Plasma levels of magnesium, copper, zinc and calcium in patients with diabetes mellitus. In: Mills CF, **Trace Elements in Man and Animals**. Tema 5, 1985;757-9.
 42. Mocchegiani E, Boemi M, Fumelli P, Fabris N. Zinc-dependent low thymic hormone level in type I diabetes. **Diabetes** 1989;38(2):932-7.
 43. Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, et al. Copper, zinc, manganese and magnesium status and complications of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1991;14:1050-6.
 44. Garg VK, Gupta R, Goyal RK. Hypozincemia in diabetes mellitus. **J Assoc Physicians India** 1994;42:720-1.
 45. Williams NR, Rajput-Williams J, West JA, Nigdikar SV, Foote JW, Howard AN. Plasma, granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patients with diabetes mellitus. **Analyst** 1995;120:887-90.
 46. Hagglof B, Hallmans G, Holmgren G, Ludvigsson J, Falkmer S. Prospective and retrospective studies of zinc concentrations in serum, blood, clots, hair and urine in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **Acta Endocrinol** 1983;102:88-95.
 47. Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. Zinc nutrition in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. **J Pediatr Gastroenterol Nutr** 1984;3:577-84.
 48. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, McClain CJ. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. **Am J Med** 1983;75:273-7.
 49. Pedrosa LFC, Cozzolino SMF, Ferreira SRG, Cesarini PR. Influence of improvement metabolic control in diabetes on urinary zinc excretion. **J Trace Elem Exp Med** 1995;8:105.
 50. McNair P, Kilerich S, Christiansen C, Christiansen MS, Madsbad S, Tansbol I. Hyperzincuria in insulin treated diabetes mellitus its relation to glucose homeostasis and insulin administration. **Clin Chim Acta** 1981;112:343-8.
 51. Kilerich 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** 1990;189:13-8.
 52. Cunningham JJ, Fu A, Mearkle L, Brown G. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and effect of high-dose zinc supplementation. **Metabolism** 1994;43(12):1558-62.

53. Krausova Z, Pavlik F, Andel M, Bartos V, Maly J. Serum levels and urinary excretion of zinc in patients with insulin-dependent diabetes. **Cas Lek Cesk** 1990;129(30):945-9. Apud: Comprehensive Meadline. Peabody: EBSCO, 1996.n. (CD.ROM)
54. Brun JF, Fons C, Fusseler M, Bardet L, Orsetti A. Urinary zinc and its relationship with microalbuminuria in type I diabetics. **Biol Trace Elem Res** 1992;32:317-23.
55. Prasad AS, Meftah S, Abdallah J, Kaplan J, Brewer J, Bach JF, et al. Serum thymulin in human zinc deficiency. **J Clin Invest** 1988;82:1202-10.
56. Quiniou-Debrie MC, Debray-Sachs M, Dardene M, Czernichow P, Assan R, Bach JF. Anti-islet cellular and humoral immunity, T-cells subsets, and thymic function in type I diabetes. **Diabetes** 1985;34:373-9.
57. Nakamura H, Ito S, Ebe N, Shibata A. Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetic patients. **Diabetes Care** 1993;16(8):1071-5.
58. Golik A, Cohen N, Ramot Y, Maor J, Moses R, Weissgarten J, et al. Type II diabetes mellitus, congestive heart failure and zinc metabolism. **Biol Trace Elem Res** 1993;39(2):171-5.
59. Faure P, Behhamou PY, Perard A, Halimi S, Roussel A. Lipid peroxidation in insulin-dependent diabetic patients with early retina degenerative lesions: effect of an oral zinc supplementation. **Eur J Clin Nutr** 1995;49:282-8.

Endereço para correspondência:

Lucia de Fátima Campos Pedrosa
Av. Juvenal Lamartine 978, Bloco A, Ap. 301
59022-020 Natal, RN