

Avaliação do status de zinco considerando diferentes combinações de componentes na síndrome metabólica

Zinc status assessment considering different combinations of components in metabolic syndrome

Silva, Eduardo Paixão¹; Freitas, Erika Paula Silva¹; Silva, Isabelli Luara Costa¹; Carvalho, Giovanna Melo¹; Soares, Jainara da Silva¹; Lima, Josivan Gomes²; Pedrosa, Lucia de Fátima Campos¹; Sena-Evangelista, Karine Cavalcanti Maurício¹

1 Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

2 Departamento de Medicina Clínica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

Recibido: 11/abril/2018. Aceptado: 1/diciembre/2018.

RESUMO

Introdução: Fatores cardiometabólicos característicos da síndrome metabólica (SM) influenciam no metabolismo do zinco, de forma isolada ou conjuntamente.

Objetivo: Comparar as concentrações de zinco no plasma e na dieta entre os três de grupos de indivíduos com SM, distribuídos conforme número de componentes da SM.

Métodos: Estudo transversal incluindo 88 indivíduos com SM, diagnosticados segundo NCEP-ATP III. Definiu-se os grupos, considerando três (n=36), quatro (n=40) e cinco componentes da SM (n=12). O zinco da dieta foi avaliado por dois recordatórios de 24h. Verificou-se a pressão arterial, perímetro da cintura e glicemia de jejum, colesterol da lipoproteína de alta densidade e triglicerídeos. O zinco no plasma foi avaliado por espectrofotometria de absorção atômica. As comparações entre os grupos foram realizadas por meio do teste ANOVA, seguido do teste Tukey.

Resultados e discussão: A idade média foi de 50(11) anos, predominando o sexo feminino (72%). Observou-se no grupo com três componentes, dez diferentes fenótipos, destacando-se a combinação: hipertensão arterial ou pressão arterial elevada, *diabetes mellitus* ou glicemia de jejum elevada

e perímetro da cintura aumentado (11,4%). Não foram verificadas diferenças significativas do zinco no plasma entre os grupos com três, quatro e cinco componentes, apresentando médias de 92,62(18,26) µg/dL; 86,24(17,88) µg/dL; 86,94(17,12) µg/dL, respectivamente (p>0,05). Constataram-se percentuais de inadequação de ingestão de zinco de 75%, 73,6% e 66,6% nos grupos com três, quatro e cinco componentes, respectivamente.

Conclusão: Indivíduos com SM, independentemente do número de componentes, apresentam médias de zinco no plasma dentro da normalidade e baixa ingestão de zinco na dieta.

PALAVRAS CHAVE

Síndrome metabólica, Zinco, Plasma, Dieta.

ABSTRACT

Introduction: Cardiometabolic risk factors characteristic of the metabolic syndrome (MS) influence zinc metabolism, either alone or in combination.

Objective: This study aims to compare plasma zinc and zinc intake among the three groups of individuals with MS, distributed according to the number of components of SM.

Methods: Cross-sectional study including 88 individuals with MS, diagnosed according to NCEP-ATP III. The groups were defined, considering three (n = 36), four (n = 40) and five components of MS (n = 12). Zinc intake was evaluated by two 24-hour recall. Blood pressure, waist circumference

Correspondencia:

Karine Cavalcanti Maurício de Sena Evangelista
kcmsena@yahoo.com.br

and fasting glycemia, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides were measured. Analysis of plasma zinc was performed by atomic absorption spectrophotometry. We used ANOVA, followed by the Tukey test, for comparisons between the groups.

Results and discussion: The mean age was 50¹¹ years, predominantly female (72%). We found ten different phenotypes based on the three components of MS, with emphasis on the phenotype: arterial hypertension or high blood pressure, diabetes mellitus or fasting blood glucose and increased waist circumference (11.4%). There were no significant differences in plasma zinc between the groups with three, four and five components, presenting a mean of 92.62 (18.26) µg / dL; 86.24 (17.88) µg / dL; 86.94 (17.12) µg / dL, respectively ($p > 0.05$). The percentages of zinc intake inadequacy were 75%, 73.6% and 66.6% in the groups with three, four and five components, respectively.

Conclusion: Individuals with MS, regardless of the number of components, present mean plasma zinc within normal range and low dietary zinc intake.

KEYWORDS

Metabolic syndrome, Zinc, Plasma, Diet.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA: Associação Americana de Diabetes.

DM: *Diabetes mellitus*.

HDL-c: Lipoproteína de alta densidade.

IMC: Índice de Massa de Corporal.

LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade.

NCEP-ATP III: Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol – Tratamento de Adultos Painel III.

PAS: Pressão Arterial Sistólica.

PAD: Pressão Arterial Diastólica.

PC: Perímetro da cintura.

RDA: Recomendação Dietética Diária.

EAR: Necessidade Média Estimada.

SM: Síndrome metabólica.

TG: Triglicerídeos.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma condição clínica representada por alterações metabólicas decorrentes do aumento da adiposidade abdominal, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia, baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e hipertensão arterial. Considerando sua etio-

logia multifatorial, os fatores genéticos e ambientais estão diretamente relacionados com a patogênese da SM¹. Dentre estes fatores, têm-se investigado o impacto do excesso ou carência de vitaminas e minerais antioxidantes com a ocorrência das alterações metabólicas associadas à SM².

O zinco, em particular, destaca-se devido a participação em diversos processos bioquímicos e metabólicos, apresentando funções catalíticas, regulatórias e estruturais na síntese e secreção da insulina, controle da pressão arterial e da produção de citocinas pró-inflamatórias, bem como redução do estresse oxidativo³. Considerando a relação do *status* de zinco com os componentes da SM, existem evidências que a hiperglicemia acentua a diminuição da concentração de zinco no plasma. O zinco também atua no controle do colesterol total, LDL-c e triglicerídeos, bem como elevação das concentrações de HDL-c⁴. Autores sugerem que as alterações no metabolismo do zinco têm relação com o aumento da pressão arterial⁵.

Ao considerar os efeitos proporcionados pela diversidade de alterações fisiopatológicas da SM, a combinação dos seus componentes pode determinar riscos nutricionais diferenciados, a depender da soma de cada fator isolado e, conseqüentemente, influenciando no metabolismo ou funcionalidade do zinco⁶. Assim, torna-se relevante o estudo do *status* de zinco, considerando o número de componentes da síndrome, no sentido de nortear condutas clínico-nutricionais e ações de promoção à saúde, visando corrigir possíveis carências de zinco na SM.

OBJETIVOS

Comparar as concentrações de zinco no plasma e na dieta entre os três de grupos de indivíduos com SM, distribuídos conforme número de componentes da SM.

MÉTODOS

O estudo caracterizado como do tipo transversal foi realizado no período de março de 2015 a fevereiro de 2016, no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital Universitário Onofre Lopes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, sob o número CAAE: 38566914.5.0000.5292. O estudo foi desenvolvido com pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, diagnosticados com SM, conforme estabelecido pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)⁷. O ponto de corte da glicemia foi ajustado para ≥ 100 mg/dL conforme recomendações da Associação Americana de Diabetes. Não foram incluídos pacientes com *Diabetes mellitus* (DM) Tipo 1, DM Tipo 2 com uso de insulina, em uso de glicocorticóides nos últimos 3 meses, alterações da função renal (*clearance de creatinina* estimado pelo *Modification of Diet in Renal Disease* < 60 mL/minutos) ou hepática (valores três vezes acima da faixa de referência das transaminases), insuficiência cardíaca descompensada, histórico de doença cardiovascular ou evento cardiovascular. Os in-

divíduos com déficit cognitivo, estado de gravidez ou lactação ou uso de suplemento de vitamínico-mineral também não foram incluídos no estudo.

Foram consultados 875 prontuários, dos quais 119 pacientes atenderam aos critérios para o diagnóstico da SM e foram recrutados para participar da pesquisa. Desses, 26 não compareceram ao atendimento clínico e 5 deles se recusaram a participar do estudo, representando 26% de perdas. A amostra final foi constituída de 88 indivíduos, os quais foram distribuídos em três grupos, de acordo com o número de componentes que caracterizaram o diagnóstico da SM: 3, 4, ou 5 componentes.

O peso e estatura foram mensurados e utilizados para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC). A medida do perímetro da cintura (PC) foi aferida na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, sendo avaliada em duplicata com o auxílio de fita métrica inextensível. As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram mensuradas por meio do dispositivo da coluna de mercúrio (modelo Unitec®, São Paulo, SP, Brasil).

Foram coletados 15mL de sangue para análises de variáveis bioquímicas. As dosagens da glicemia de jejum, triglicerídeos e colesterol total foram realizadas pelo método enzimático, enquanto que a concentração de HDL-c foi analisada por ensaio colorimétrico direto. Os valores de LDL-c foram determinados pela aplicação da fórmula de *Friedewald*. O não-HDL-c foi calculado por meio da fórmula: não-HDL-c = colesterol total – HDL-c. Para todas as análises foram utilizados os kits da Wiener-Lab® (Equipamento CMD 800ix1). As determinações de zinco no plasma, foram realizadas por espectrofotometria de absorção atômica, utilizando-se o equipamento Spectra Varian AA-240 (Varian®, EUA). A determinação da concentração de zinco no plasma foi realizada segundo o método proposto por Rodrigues et al.⁸. Para certificação das análises de zinco foram utilizados como materiais de referência os padrões Seronorm™ Trace Elements Serum L-1 (Noruega) (Referência 201405, Lote 0903106). Foram considerados como referência para zinco no plasma os valores de 70 a 110µg Zn/dL⁹.

O consumo de zinco da dieta foi obtido por meio do método do Recordatório de 24 horas (R24h), aplicado duas vezes. A análise das dietas foi realizada por meio do *software* Virtual Nutri Plus 2.0®. A ingestão de zinco foi avaliada conforme as recomendações do *Food and Nutrition Board (FNB) - Institute of Medicine*¹⁰, comparando-se com os valores da *Recommended Dietary Allowance (RDA)* e *Estimated Average Requirements (EAR)*.

ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A análise descritiva incluiu média e desvio padrão, para as variáveis quantitativas que apresentaram uma distribuição normal, e frequências relativas (percentuais) e absolutas, para as variáveis categóricas. As distribuições de frequência

das variáveis qualitativas foram comparadas utilizando o teste Qui-Quadrado (χ^2). O teste de *Shapiro-Wilk* foi aplicado inicialmente antes de realizar os testes de comparações das variáveis quantitativas, no sentido de identificar se os dados seguem uma distribuição normal. O teste ANOVA seguido do teste Tukey foi aplicado para as comparações de variáveis numéricas que apresentaram uma distribuição normal, entre 3 grupos. O teste *Kruskal-Wallis* foi aplicado para as comparações de variáveis categóricas que apresentaram uma distribuição assimétrica. Para todos os testes foram considerados estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características gerais e fenotípicas dos indivíduos com SM estão apresentadas na Tabela 1. A média de idade da amostra total de indivíduos foi de 50(11) anos, com predominância do sexo feminino (72%). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para os parâmetros de avaliação do perfil metabólico dos indivíduos (todos $p > 0,05$). Quanto as concentrações de zinco no plasma não foram verificadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos ($p > 0,05$), com maior valor médio no grupo com 3 componentes. Adicionalmente, não foram observadas diferenças significativas na ingestão de zinco entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 2). Em uma análise mais detalhada das concentrações de zinco no plasma, considerando diferentes combinações fenotípicas, foi observada uma maior concentração de zinco na combinação perímetro da cintura aumentado, hipertrigliceridemia e HDL-c baixo (CTH) e concentrações mais baixas no fenótipo *diabetes mellitus* ou glicemia de jejum elevada, perímetro da cintura aumentado, hipertrigliceridemia e HDL-c baixo (GCTH) (Figura 1). Não foram verificadas diferenças estatísticas no consumo alimentar de zinco de homens e mulheres entre os grupos ($p > 0,05$), destacando-se que todos os homens apresentaram consumo abaixo da RDA (Figura 2). Verificaram-se percentuais de ingestão de zinco abaixo da RDA em 75% dos indivíduos no grupo com 3 componentes, 73,6% no grupo com 4 componentes e 66,6% no grupo com 5 componentes.

DISCUSSÃO

No presente estudo foram investigadas as diferenças nas concentrações de zinco no plasma e na dieta em função do número de componentes da SM. Um resultado interessante encontrado no nosso estudo foi que a maioria dos indivíduos apresentaram concentrações de zinco no plasma dentro do valor de referência. De maneira similar, outros autores confirmam esses achados^{11,12}.

Alguns mecanismos possibilitam explicar a concentração de zinco no plasma encontrada no presente estudo. A mobilização de zinco entre os compartimentos celulares, plasma, fígado e osso, associada ao fato da excreção de zinco pelo trato gastrointestinal poder estar diminuída, na tentativa de manter as concentrações plasmáticas¹³. O zinco também pos-

Tabela 1. Características gerais e fenotípicas dos indivíduos com SM.

Variáveis	Número de componentes da SM			P-valor
	3 componentes (n=36)	4 componentes (n=40)	5 componentes (n=12)	
Idade (anos) ^a	50 (11)	48 (12)	57 (8)	0,061
IMC ^a	31,4 (5,5)	34,8 (7,4)	35,1 (6,0)	0,057
DM Tipo 2 ^b	16 (44,4)	19 (47,5)	8 (66,7)	0,400
Hipertensão arterial ^b	26 (72,2)	30 (75,0)	11 (91,7)	0,382
Obesidade ^b	21 (58,3)	28 (70,0)	11 (91,7)	0,094
Dislipidemia ^b	31 (86,1)	38 (95,0)	12 (100,0)	0,197
Características fenotípicas ^b				
PGCTH	-	-	12 (13,6)	-
PGCH	-	16 (18,2)	-	-
PGCT	-	11 (12,5)	-	-
PCTH	-	8 (9,1)	-	-
GCTG	-	3 (3,4)	-	-
PGTH	-	2 (2,3)	-	-
PGC	10 (11,4)	-	-	-
PCH	8 (9,1)	-	-	-
PGH	6 (6,8)	-	-	-
PCT	3 (3,4)	-	-	-
PGT	2 (2,3)	-	-	-
GCT	2 (2,3)	-	-	-
GCH	2 (2,3)	-	-	-
PTH	1 (1,1)	-	-	-
GTH	1 (1,1)	-	-	-
CTH	1 (1,1)	-	-	-

a: Dados apresentados como média (desvio padrão); b: Dados apresentados como n (%); IMC: índice de massa corporal; DM2: *Diabetes Mellitus*; P: Hipertensão arterial ou pressão arterial elevada; G: *Diabetes mellitus* ou glicemia de jejum elevada; C: Perímetro da cintura aumentado T: Hipertrigliceridemia; H: HDL-c baixo.

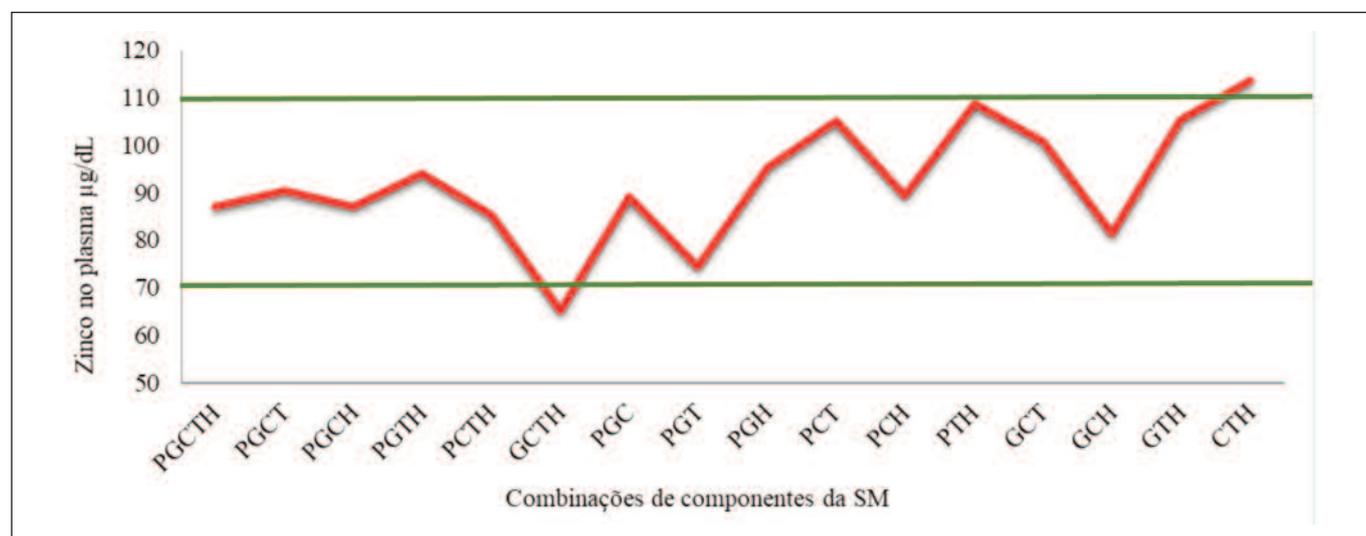
sui um rígido controle homeostático, sendo modulado pela sua principal proteína de ligação, denominada metalotioneína. A ligação do zinco com a metalotioneína funciona como um tampão em situações de estoques limitados do mineral, oferecendo a sua liberação para as proteínas dependentes de

zinco^{3,14}. É importante destacar, que valores dentro da faixa de referência podem não refletir com segurança os estoques corpóreos, atribuídos às flutuações de cerca de 20% que ocorrem durante o dia, além de alterações decorrentes de infecção aguda, hipoalbuminemia e inflamação¹⁵.

Tabela 2. Perfil metabólico, concentrações de zinco no plasma e ingestão de zinco de indivíduos com SM.

Variáveis	Número de componentes da SM			P-valor
	3 componentes (n=36)	4 componentes (n=40)	5 componentes (n=12)	
PC (cm) ^a	102,62 (12,23)	106,08 (12,86)	108,94 (12,41)	0,255
PAS (mmHg) ^b	130 (110-200)	130 (110-190)	130 (110-160)	0,784
PAD (mmHg) ^b	90 (70-115)	90 (70-120)	80 (70-110)	0,401
Glicemia de jejum (mg/dL) ^b	100,50 (69-247)	108 (69-343)	123 (91-166)	0,080
TG (mg/dL) ^a	151,09 (70,12)	224,64 (247,59)	228,08 (73,77)	0,161
HDL-c (mg/dL) ^a	46,06 (11,37)	45,10 (8,19)	41,17 (4,32)	0,291
LDL-c (mg/dL) ^a	120,63 (49,68)	137,72 (47,92)	128,43 (46,29)	0,326
CT (mg/dL) ^a	196,72 (56,38)	221,95 (65,28)	215,33 (48,36)	0,183
Não HDL-c (mg/dL) ^a	150,64 (54,13)	176,85 (62,21)	174,17 (47,79)	0,124
Zinco no plasma (µg/dL) ^a	92,62 (18,26)	86,24 (17,88)	86,94 (17,12)	0,289
Ingestão de zinco (mg) ^a	7,89 (4,74)	7,15 (4,60)	7,99 (4,67)	0,745

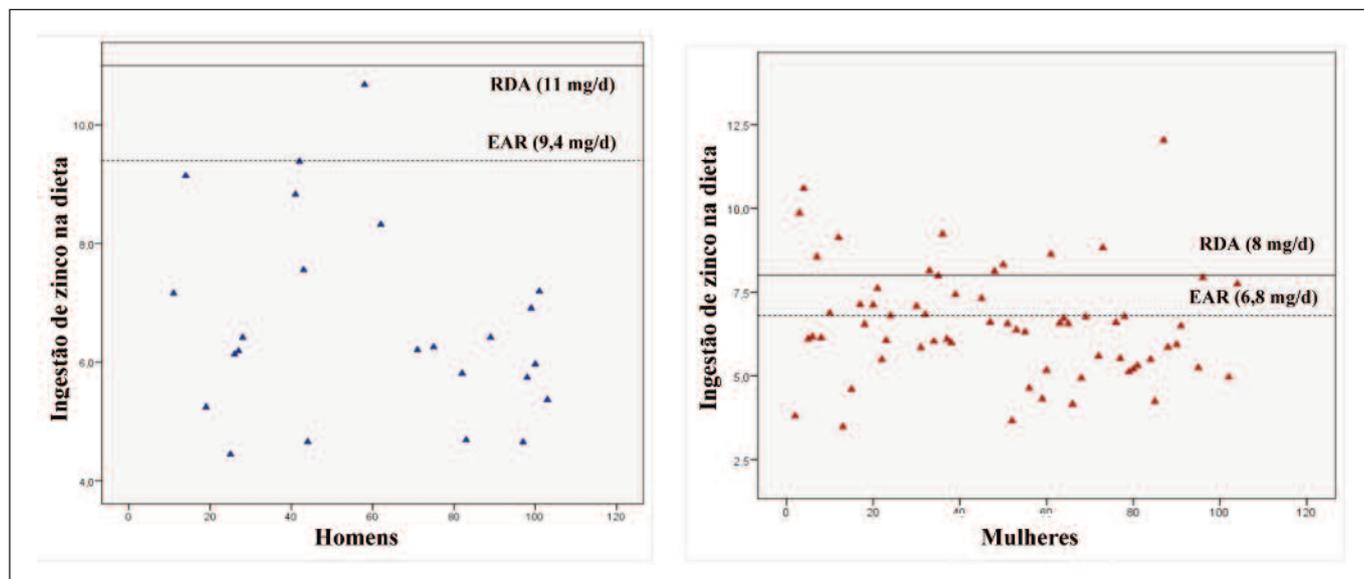
a: Dados apresentados como média (desvio padrão); b: Dados apresentados como mediana (intervalo interquartil); PC: Perímetro da cintura; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; HDL-c: Colesterol da lipoproteína de alta densidade; Não HDL-c: Não colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: Colesterol da lipoproteína de baixa densidade; CT: Colesterol total.

Figura 1. Zinco no plasma de acordo com diferentes combinações de componentes da SM.

*P: Hipertensão arterial ou pressão arterial elevada; G: *Diabetes mellitus* tipo 2 ou glicemia de jejum elevada; C: Perímetro da cintura aumentado T: Hipertrigliceridemia; H: HDL-c. baixo; -----: Ponto de corte entre 70-110 µg/dL⁹.

Apesar de alguns autores sugerirem que as concentrações de zinco no plasma também podem variar de acordo com os fatores de risco, alterações metabólicas e fenótipos apresentados em indivíduos diagnosticados com SM⁶, as publicações sobre os dados de zinco no plasma considerando essas parti-

cularidades são escassas, destacando-se o caráter inovador do nosso trabalho. Embora não tenhamos registrado diferenças significativas entre as concentrações de zinco no plasma entre os grupos com SM no nosso estudo, atentou-se para o maior percentual de indivíduos com zinco abaixo de 70µg/dL

Figura 2. Ingestão de zinco na dieta dos indivíduos com SM.


no grupo com 5 componentes. Um dos poucos estudos registrados na literatura, indicou que as concentrações séricas de zinco diminuíam em mulheres coreanas com SM à medida que aumentava o número de componentes da síndrome, evidenciando que o fenótipo apresentado pelo indivíduo pode exercer influência na concentração de zinco, informação que corrobora com os nossos achados⁶.

No nosso estudo, o fenótipo CTH apresentou valores de zinco no plasma mais altos. A adiposidade abdominal, característica marcante do paciente com SM, estimula uma maior liberação de ácidos graxos livres, resultando em um aumento da síntese hepática de TG, levando à resistência à insulina muscular e hepática. Adicionalmente, a adiposidade abdominal induz um aumento de mediadores inflamatórios circulantes, que potencializam o quadro de hiperglicemia, estimulando a secreção de insulina, no qual parte do pool de íons zinco da célula β -pancreática é secretado no plasma juntamente ao hormônio, explicando as maiores concentrações de zinco no plasma⁴.

Há evidências de que a hiperglicemia presente no DM Tipo 2 contribui para o aumento da excreção urinária de zinco e diminuição na concentração plasmática do mineral, devido a insulina excedente e o controle da glicemia descompensado⁴. Possivelmente esse fato justifique as menores concentrações de zinco observadas no fenótipo GCTH no nosso estudo.

Outro resultado específico encontrado no nosso estudo foi o baixo consumo alimentar de zinco. Apesar do pequeno percentual de pacientes com concentrações de zinco no plasma abaixo do valor mínimo da faixa de referência, observou-se uma alta inadequação da ingestão de zinco, reforçando a importância da utilização de outros biomarcadores para uma avaliação mais fi-

dedigna do *status* de zinco¹³. Essa peculiar característica reforça o rígido metabolismo do zinco para manter a homeostase do organismo em situações de baixa ingestão de fontes alimentares. Ainda que apenas 1% do zinco total no corpo esteja presente no sangue circulante, o zinco no plasma é considerado um biomarcador importante e sensível para detectar deficiências graves. A interpretação desse biomarcador em populações clínicas requer conhecer outros fatores de risco para deficiência, como a ingestão inadequada de zinco na dieta¹⁴.

CONCLUSÕES

Os indivíduos com SM apresentam concentrações médias de zinco no plasma dentro da normalidade e baixa ingestão de zinco dietético, independentemente do número de componentes da SM. Os resultados desse estudo acentuam a complexidade dos mecanismos envolvidos na homeostase do zinco, revelando a importância de se conhecer os biomarcadores do *status* de zinco, bem como a ingestão dietética, no intuito de direcionar condutas clínicas adequadas para atenuar os efeitos da SM e seus condicionantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Vol. 84, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005. p. 3–28.
2. Cunha ATO, Pereira HT, de Aquino SLS, Sales CH, Sena-Evangelista KCM, Lima JG, et al. Inadequacies in the habitual nutrient intakes of patients with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016 Dez 14; 8(32):1–9.

3. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 2012 Abr; 86(4): 521–34.
4. Miao X, Sun W, Fu Y, Miao L, Cai L. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front Med*. 2013;7(1):31–52.
5. Tubek S. Role of zinc in regulation of arterial blood pressure and in the etiopathogenesis of arterial hypertension. *Biol Trace Elem Res*. 2007; 117(1–3):39–51.
6. Seo J, Song S, Han K, Lee K, Kim H. The associations between serum zinc levels and metabolic syndrome in the Korean population: findings from the 2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2014;9(8):1–10.
7. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and T of HBC in A (Adult TPI. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation [Internet]*. 2002 Dez 17;106(25):3143–421.
8. Rodrigues MP, Narizano A, Demezlo V, Cid A. A simple method for a determination of zinc human plasma levels by flame atomic absorption spectrophotometry. *At Spectros*. 1989; 10(2):68–70.
9. Gibson RS. Assessment of chromium, copper and zinc status. In: *Principles of Nutricional Assessment*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005. p. 683 – 748.
10. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington: National Academy Press; 2001. 773 p.
11. Ahn B, Kim MJ, Koo HS, Seo N, Joo N-S, Kim Y-S. Serum zinc concentration is inversely associated with insulin resistance but not related with metabolic syndrome in nondiabetic Korean adults. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Ago; 160(2):169–75.
12. Freitas EPS, Cunha ATO, Aquino SLS, Pedrosa LFC, Lima SCVC, Lima JG et al. Zinc Status Biomarkers and Cardiometabolic Risk Factors in Metabolic Syndrome: A Case Control Study. *Nutrients*. 2017;9(3):175.
13. King JC, Brown KH, Gibson RS, Krebs NF, Lowe NM, Siekmann JH, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Zinc Review. *J Nutr*. 2016 Mar 9; 146(4):858S–885S.
14. Kimura T, Kambe T. The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):336.
15. Lowe N, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6): 2040S–2051S.