MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES DE MAGNÉSIO, ZINCO E SELÊNIO E MARCADORES METABÓLICOS DOS FENÓTIPOS OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E OBESIDADE METABOLICAMENTE NÃO SAUDÁVEL

Teresina - PI
2019

KYRIA JAYANNE CLÍMACO CRUZ

ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES DE MAGNÉSIO, ZINCO E SELÊNIO E MARCADORES METABÓLICOS DOS FENÓTIPOS OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E OBESIDADE METABOLICAMENTE NÃO SAUDÁVEL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de Doutor em Alimentos e Nutrição.

Orientadora
Profa. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro

Coorientador
Prof. Dr. Emídio Marques de Matos Neto

TERESINA
2019

KYRIA JAYANNE CLÍMACO CRUZ

ASSOCIAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES DE MAGNÉSIO, ZINCO E SELÊNIO E MARCADORES METABÓLICOS DOS FENÓTIPOS OBESIDADE METABOLICAMENTE SAUDÁVEL E OBESIDADE METABOLICAMENTE NÃO SAUDÁVEL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de Doutor em Alimentos e Nutrição.

Aprovada em 29 / 06 / 2019.

Banca examinadora:

_____

Presidente: Profa. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro

_____

1º Examinador: Profa. Dra. Silvia Maria Franciscato Cozzolino

_____

2º Examinador: Profa. Dra. Fabiana Poltronieri

_____

3º Examinador: Profa. Dra. Luciana Rossi Marques

_____

4º Examinador: Dr. Vladimir Costa Silva

Dedico esta vitória a DEUS, aos meus pais, Francival e Socorro, ao meu marido Gustavo Henrique, aos meus irmãos Jessica, Pedro e Pablo e à princesa linda da tia Ana Cecília. Vocês são a minha base, minha força e meu estímulo para continuar trilhando esse caminho! Amo vocês de tal forma que não existem palavras para refletir a imensidão desse amor! Dedico também este fruto à minha brilhante e incrível orientadora Dilina do Nascimento Marreiro, pois juntas construímos esta vitória!

AGRADECIMENTOS

A Deus, por estar sempre ao meu lado, abençoando a minha vida e da minha família, dando-me forças para lutar as batalhas e a esperança de uma vida em Cristo. Obrigada Pai! Agradeço-o imensamente por tantas maravilhas realizadas sobre mim, mesmo sem eu merecer, e por estar sempre colocando anjos no meu caminho. Hoje, sei que a melhor escolha que fiz na vida foi **Viver uma Vida ao Teu Lado**! “Eu te amo ó Senhor, minha força” (Salmos 18.1).

À Universidade Federal do Piauí, por meio do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pela oportunidade que nos é dada de vivenciar a pesquisa e a docência.

Ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pelo zelo em nos transmitir conhecimentos e experiências relevantes para nosso crescimento profissional e pessoal. Aqui, quero destacar duas professoras que considero muito importantes para meu crescimento: Profa. Dra. Nadir do Nascimento Nogueira, que tanto admiro e me espelho por ser esta professora, pesquisadora e gestora de excelência, além de pessoa incrivelmente alegre, e Profa. Dra. Marize Melo dos Santos, minha orientadora de Trabalho de Conclusão de Curso, por quem tenho um carinho muito especial e que tanto contribuiu para minha formação!

Aos professores do Departamento de Nutrição, que foram a minha base para “Ser Nutricionista”; agradeço muito os conhecimentos repassados durante a Graduação. Tive uma professora nesta época da minha vida que marcou, me encantei por ela, fui monitora duas vezes nas suas disciplinas, e hoje se transformou numa amiga inestimável e que tanto Amo! Com certeza, é um dos anjos que Deus trouxe para meu caminho! É a senhora mesmo... Profa. Dra. Suely Carvalho Santiago Barreto! E para completar, trouxe uma pessoa maravilhosa para ser também meu amigo, Prof. Dr. Raul Alves Feitosa, do Departamento de Educação Física da UFPI.

Às funcionárias mais fofas do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, por sempre nos ajudarem no que precisássemos. Obrigada Luana Pereira da Silva (Querida Lu), por me aguentar no teu pé, te aperreando (rsrsrs), sempre dando o

máximo para ajudar. Você é top! Obrigada Ianca Emanuelle, por ser sempre tão disponível.

Aos funcionários do Departamento de Nutrição, Dona Maísa, Dona Graça, Sr. Osvaldo, Sr. Gilson, Sr. Lima, Sr. Carlos, Daniele e Silvia pelo carinho e disponibilidade em ajudar. Um Obrigada especial ao Sr. Thiago e as mais tops funcionárias deste Departamento, Karol e Gerciane!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida.

Ao Dr. George Macêdo, em nome do Hospital Gastrovita, pelo apoio para realização deste estudo.

Ao Dr. Gustavo Santos de Sousa, pela contribuição imensurável para que nossa pesquisa se concretizasse.

À todas as nossas pacientes que participaram da pesquisa, pela disponibilidade, confiança e colaboração, o que tornou esse trabalho possível.

Ao Dr. Gilberto Simeone Henriques, por ser sempre tão prestativo e gentil. Muito obrigada pelas análises conduzidas!

Às Profas. Dra. Carla Soraya Costa Maia e Dra. Silvana Auxiliadora Bordin da Silva, pelo auxílio em análises bioquímicas.

Ao Laboratório Med Imagem, representado pelo bioquímico Francisco Erasmo de Oliveira, pela contribuição nas análises bioquímicas.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Nery Costa, pela excelente parceria firmada durante o Doutorado.

Aos professores da Banca, que prontamente aceitaram em participar e contribuir para o aprimoramento desta tese. É uma honra ter vocês comigo neste momento: Profa.

Dra. Silvia Maria Franciscato Cozzolino, por quem tenho admiração e carinho enormes; Profa. Dra. Fabiana Poltronieri, que faz parte da minha história e esteve comigo na minha Defesa de Mestrado... fiquei muito feliz por Sra estar também na minha Defesa de Doutorado; Profa. Dra. Luciana Rossi, pesquisadora renomada na nossa área que nos honra com sua presença e Prof. Dr. Vladimir Costa Silva (Tio Vlad), amizade tão querida conquistada durante a pesquisa.

Aos doutorandos da turma 2015/2019 do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pelo companheirismo e pelas alegrias que vivemos juntos.

Ao Prof. Antônio, pela amizade e ensinamentos referentes à língua inglesa.

Às minhas lindas alunas de Trabalho de Conclusão de Curso Yasmin Cantuário, Lourrane Santana, Bruna Cardoso e Alana Moura, pelos maravilhosos momentos de orientação, aprendizado e amizade.

À mais querida, linda, amiga e fofa orientadora de todos os tempos, Profa. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro, por todos os ensinamentos, estímulo para continuarmos nos caminhos da pesquisa, pela amizade, paciência e por ser esse exemplo de professora, pesquisadora e orientadora. Prof Di, espero muito, um dia, chegar a ser um pouco do que sra é hoje; já ficarei bastante feliz e realizada, pois, com certeza, sra é a melhor pessoa para eu me espelhar. Agradeço infinitamente todo crescimento profissional e pessoal que obtive ao seu lado! Obrigada ainda por trazer para minha vida duas pessoas por quem tenho muito carinho: Prof. Dr. Luiz Cláudio Demes e Valentina Demes!

Ao meu coorientador Prof. Dr. Emídio Marques de Matos Neto, pelos ensinamentos e contribuição científica para realização desta pesquisa. Espero levar sua amizade para vida!

À Família Lanex, em particular às menininhas (que virou menininhos), por todo apoio e colaboração na condução da pesquisa, amizade, palavras encorajadoras e pelos momentos incríveis que vivemos juntos. Obrigada Jennifer Morais, Stéfany Melo,

Loanne Santos, Larissa Fontenelle, Mickael Sousa, Diana Araújo, Thayanne de Sousa, Mariana Gama, Thaline Dias, Tamires Soares e Bruna Cardoso!

À minha amiga e irmã de coração Ana Raquel Soares de Oliveira, simplesmente por "TUDO". Nada disso teria sentido sem você, minha companheira, amiga de Mestrado e Doutorado e madrinha de casamento. Você, com certeza, é uma pessoa que posso dizer "Da Pós-graduação para a Vida"! Muito obrigada amiga, por todo apoio, palavras amigas, companheirismo, confiança, fidelidade, amor, momentos de sorrisos e lágrimas! Vivemos muitas coisas juntas nesse período... enfim, seria necessário escrever outra tese somente para agradecê-la o quanto você merece. Também agradeço muito pelas pessoas incríveis que você trouxe para fazer parte da família: Daniel e Ana Luiza, amo demais vocês!

À minha amiga inteligente, incrível e mais top Suelem Torres de Freitas, que caminha comigo desde a Graduação e agora se tornou a melhor profissional em Estatística. Su, obrigada por toda ajuda, paciência, carinho, amizade e dedicação!

A todos meus amigos, que são sempre nossa fortaleza. Em especial, "Obrigada" Sueli Maria Teixeira Lima, um anjo de Deus que caminhou comigo na Graduação (quando fui sua estagiária no Restaurante Universitário) e no Mestrado (quando fomos companheiras de pesquisa); Jaudimar Vieira Moura Menezes, amiga que valorizo e admiro muito; Maria da Cruz Moura e Silva, amiga da Graduação que agradeço a Deus por permanecer na minha vida.

Aos meus pais, Francival de Sousa Cruz e Maria do Perpétuo Socorro Clímaco da Silva (*In memorian*), por sempre insistirem na nossa educação, apesar das inúmeras dificuldades que viveram; pelo amor e proteção incondicionais. Muito obrigada Pai e Mãe, por estarem ao meu lado quando precisei e por me proporcionarem este momento único, pois, se estou aqui, devo tudo a vocês. Vocês são meu primeiro e eterno espelho! Amo vocês!

Ao meu esposo, amigo e amor Gustavo Henrique Costa e Silva, com quem tenho caminhado, passo a passo, nos caminhos de Deus. Muito obrigada Meu Amor por ter me ensinado, de uma forma incrível, o que é ter um namorado e marido atencioso,

amoroso, companheiro, compreensivo, batalhador e paciente (às vezes, rsrs). Meu maior presente nessa vida é ter você ao meu lado e, como já dissemos um ao outro, que seja Para Sempre! Te Amo!

À minha amada irmã Kylmara Jessica Clímaco Cruz, pelo amor e companheirismo em todos os momentos; já lutamos muitas batalhas juntas e estamos unidas para o que vier. Amo você demais! Ao meu cunhado irmão Francisco Alberto de Sousa, mais conhecido como Tchesco, por todo cuidado, proteção e carinho e à dindinha mais linda, fofa, inteligente e sapeca de todas, Ana Cecília Sousa Cruz. Dindinha ama muito!

Aos meus irmãos Pedro e Pablo, os quais são essenciais na minha vida. Amo vocês!

À Socorro, mais carinhosamente conhecida como Nega, por todo apoio na vida pessoal e também na pesquisa. Muito obrigada!

À toda a minha enorme e maravilhosa família, com a qual “Amo” estar reunida. Vocês, com certeza, são o que tenho de melhor na vida! Obrigada pelo apoio e amor! Amo vocês! Em especial, gostaria de agradecer aos primos “Sem florestas e agregados”, à Tia Corrinha, a qual vejo como uma segunda mãe na minha vida e à Sandra, uma amiga inestimável que está sempre ao nosso lado.

Aos meus sogros Leia e Natan, por terem me presenteado com um marido tão maravilhoso e por estarem sempre ao nosso lado, nos apoiando no que precisamos!

Às minhas cunhadas e esposos, Lucélia e Pacheco, Jeanne e Daniel com a princesa da tia Anabella, por todo carinho com o qual me receberam na família.

Ao casal de amigos Ulysses e Elaiane, que chegaram na nossa vida (Gustavo e eu) para ficar e trouxeram duas princesas lindas para alegrar nossos momentos: Lavínia e Enaiale.

À Família Memorial, benção de Deus na minha vida, agradeço por todo amor com o qual fui recebida neste lar e pelos ensinamentos sobre a Palavra de Deus! Em especial

gostaria de agradecer a amizade, atenção e cuidados dos Pastores Ramon Torres e Ramon Laquedem, ao meu amigo e companheiro de EBD (Escola Bíblica Dominical) Carlos Eduardo, a todos os professores da nossa querida EBD e às queridas irmãs do Ministério Infantil, representadas aqui pela Irmã Nívea e Ismaiara. Nesta família, também conquistei amigos e companheiros que quero sempre bem pertinho de mim: Gabi e Hélder (meus líderes fofos); Rayane e Jociel; Bella, Fernando e Antonella; Sammila e Yussif; Larissa e Samuel; Aa Luiza e Thiago; Lia e Leonardo; Larisse e Marlon; Maira.

A todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, meu “Muito Obrigada”!

"O meu corpo e o meu coração poderão fraquejar, mas Deus é a força do meu coração e a minha herança para sempre".

Salmos 73.26

"Mil poderão cair ao seu lado, dez mil a sua direita, mas nada o atingirá".

Salmos 91.7

RESUMO

CRUZ, K. J. C. **Associação entre as concentrações de minerais (magnésio, zinco e selênio) e marcadores metabólicos dos fenótipos obesidade metabolicamente saudável e obesidade metabolicamente não saudável**. 2019. Tese - Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

INTRODUÇÃO: Estudos epidemiológicos identificaram um subconjunto da população obesa com fenótipo metabólico benéfico, conhecido como obesidade metabolicamente saudável. Por outro lado, quando ocorre disfunção do tecido adiposo e acúmulo de gordura intra-abdominal, o indivíduo obeso apresenta fenótipo metabolicamente não saudável. Atualmente, pesquisadores têm mostrado interesse pela avaliação de micronutrientes nos dois tipos de fenótipos da obesidade. **OBJETIVO**: Avaliar a associação entre as concentrações de minerais (magnésio, zinco e selênio) e marcadores metabólicos dos fenótipos obesidade metabolicamente saudável e obesidade metabolicamente não saudável. **MÉTODOS**: Foi conduzido estudo transversal com 140 mulheres, que foram distribuídas em três grupos: grupo experimental I (obesas metabolicamente saudáveis, n=35), grupo experimental II (obesas metabolicamente não saudáveis, n=28) e grupo controle (mulheres saudáveis, n=77). Foram aferidos peso corporal, estatura e circunferências da cintura, do quadril e do pescoço. Índice de massa corpórea, relação cintura-quadril, relação cintura-estatura e índices de adiposidade foram calculados. As determinações das concentrações séricas de glicose e insulina de jejum foram realizadas pelos métodos enzimático colorimétrico e quimioluminescência, respectivamente. As análises das concentrações plasmáticas de hemoglobina glicada foram conduzidas por meio do método de cromatografia de troca iônica. Os lipídios séricos foram analisados segundo método enzimático colorimétrico. Os índices HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*), HOMA-β, índices de Castelli I e II foram calculados. A pressão arterial foi aferida. A avaliação das concentrações de cortisol sérico e leptina plasmática foi realizada pelo método de eletroquimioluminescência e radioimunoensaio, respectivamente. As concentrações plasmáticas de TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) foram determinadas seguindo a metodologia descrita por Ohkawa, Ohishi e Yagi (1979), com adaptações. A atividade das enzimas superóxido dismutase eritrocitária e glutationa peroxidase eritrocitária foi avaliada em analisador bioquímico automático. As concentrações séricas dos hormônios TSH, T3 e T4 livres foram determinadas por quimioluminescência. A análise da ingestão de energia, macronutrientes magnésio, zinco e selênio foi realizada por meio do registro alimentar de três dias, utilizando o *software* Nutwin, versão 1.5. As concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias dos minerais foram determinadas em espectrômetro de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente. **RESULTADOS**: Os valores de insulina de jejum, HOMA-IR, HOMA-β, triglicerídeos, VLDL, HDL-colesterol, índice de Castelli I e pressão arterial sistólica foram semelhantes entre o grupo controle e as mulheres obesas metabolicamente saudáveis e estas ainda tinham valores reduzidos destes parâmetros em relação às obesas não saudáveis, com exceção do HDL-colesterol, que se encontrava elevado. Ambos os grupos dos fenótipos obesos possuiam valores elevados de TBARS e leptina e reduzidos da enzima superóxido dismutase, quando comparados ao grupo controle. No entanto, somente as obesas não saudáveis mostraram valores elevados da fração não-HDL-colesterol e do índice de Castelli II, em relação às participantes eutróficas. As pacientes obesas apresentaram concentrações plasmáticas e

eritrocitárias reduzidas dos minerais e valores urinários elevados, em relação ao grupo controle, independente do fenótipo saudável ou não saudável. Houve correlação significativa entre as concentrações dos minerais e marcadores metabólicos dos fenótipos metabolicamente saudáveis e não saudáveis. **CONCLUSÃO**: O estudo revela a influência da deficiência nestes minerais em distúrbios metabólicos presentes na obesidade, a exemplo da resistência à insulina, dislipidemias, estresse oxidativo e alterações nos hormônios tireoidianos.

Palavras-chave: Obesidade. Obesidade metabolicamente saudável. Magnésio. Zinco. Selênio.

ABSTRACT

CRUZ, K. J. C. **Association between mineral concentrations (magnesium, zinc and selenium) and metabolic markers of metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy obesity phenotypes**. 2019. Thesis – Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piaui, Teresina-PI.

INTRODUCTION: Epidemiological studies have identified a subgroup within the obese population who displays the benefit metabolic phenotype, and is known as metabolically healthy obesity. On the other hand, the obese individual displays metabolically unhealthy phenotype when there is adipose tissue dysfunction and intra-abdominal fat accumulation. Currently, researches for assessing biomarkers of micronutrients concentrations in both two obesity-related phenotypes have been carried out. **AIM**: To evaluate the association between mineral concentrations (magnesium, zinc and selenium) and metabolic markers of metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy obesity phenotypes. **METHODS**: This was a cross-sectional study involving 140 women. The participants were divided into three groups: experimental group I (metabolically healthy obese women, n = 35), experimental group II (metabolically unhealthy obese women, n = 28) and control group (eutrophic women, n = 77). This study is within the project entitled “Impact of minerals on endocrine metabolic disorders”. Body weight, height, waist circumference, hip circumference and neck circumference were measured. Body mass index, waist-hip ratio, waist-height ratio and some adiposity indices were calculated. Analyses of fasting glucose and serum insulin concentration were carried out using the colorimetric enzymatic method and chemiluminescence method, respectively. Analysis of glycated hemoglobin was carried out using the ion exchange chromatography method. Serum lipids were analyzed using the colorimetric enzymatic method. HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance), HOMA-β index, Castelli’s risk index I and II were calculated. Analysis of serum cortisol concentration and plasma leptin level were performed using the electrochemiluminescence method and radioimmunoassay method, respectively. Plasma concentration of TBARS was determined using the method proposed by Ohkawa; Ohishi e Yagi (1979), with adaptations. Erythrocyte glutathione peroxidase and erythrocyte dismutase superoxide activities were analyzed using an automatic biochemical analyzer. Serum TSH, T3 and T4 concentrations were evaluated using the chemiluminescence method. The three-day food record method was used for the analysis of the dietary intake of energy, macronutrients, magnesium zinc and selenium. Dietary intake was calculated using the software NutWin, version 1.5. Elemental analyses of the plasma, erythrocyte and urinary minerals levels were performed on an inductively coupled plasma spectrometer - Optical Emission Spectrometry. **RESULTS**: Serum insulin, HOMA-IR, HOMA-β, triglycerides, VLDL, HDL cholesterol, Castelli’s risk index I and arterial systolic pressure were similar between control group and metabolically healthy obese women; however, metabolically healthy obese showed lower values of these parameters than unhealthy obese, except HDL cholesterol, which was higher. The both obese phenotypes groups showed higher values of TBARS and leptin, and lower superoxide dismutase activity than control group. However, only metabolically unhealthy obese showed higher values of non-HDL cholesterol and Castelli’s risk index II than eutrophic women. Obese patients presented lower plasma and erythrocyte mineral concentrations, and higher urinary mineral levels than control group, independently of healthy or unhealthy phenotypes. Statistically significant correlation

was found between parameters of mineral concentrations and metabolic markers of metabolically healthy and metabolically unhealthy phenotypes. **CONCLUSION**: This study shows the influence of magnesium, zinc and selenium deficiencies on obesity-associated metabolic disorders, such as insulin resistance, dyslipidemias, oxidative stress and thyroid hormonal dysfunction.

Keywords: Obesity. Metabolically Healthy Obesity. Magnesium. Zinc. Selenium.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 01 - Critérios utilizados na definição da obesidade metabolicamente saudável 37
Figura 01 – Moléculas secretadas pelo tecido adiposo branco 27
Figura 02 – Caracterização dos fenótipos obesidade metabolicamente saudável e não saudável 29
Figura 03 – Diferenças entre os fenótipos obesidade metabolicamente saudável e não saudável baseada na expansibilidade do tecido adiposo 33
Figura 04 – Influência da deficiência em magnésio em distúrbios metabólicos associados à obesidade 47
Figura 05 – Influência da deficiência em zinco em distúrbios metabólicos associados à obesidade 56
Figura 06 – Influência da deficiência em selênio em distúrbios metabólicos associados à obesidade 60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC1 - Acetil CoA carboxilase

AdipoQ - Adiponectina

AGRP - Proteína relacionada ao gene Agouti

AHA - *American Heart Association* (Associação Americana do Coração)

AKT - Proteína quinase B

ApoB - Apolipoproteína B

Apo E - Apolipoproteína E

ASK-1 - Quinase reguladora de sinais apoptóticos 1

ASP - Proteína estimuladora de acilação

Ca - Cálcio

CaSR - Receptor sensível ao cálcio extracelular

CC - Circunferência da cintura

C/EBPs - Proteínas ligantes ao amplificador CCAAT

CHO - Carboidratos

CT - Colesterol total

Cu - Cobre

DGAT1 - Diacilglicerol aciltransferase 1

F - Feminino

Fe - Ferro

FAS - Ácido graxo sintase

FOXO1 - *Forkhead box protein* O1

GLP-1 - Peptídeo semelhante ao glucagon 1

GLUT-4 - Transportador de glicose tipo 4

GPJ - Glicose plasmática de jejum

GSK-3 - Glicogênio sintase quinase 3

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HIF-1α - Fator 1α induzido por hipóxia

HMG-CoA redutase - 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (modelo de avaliação homeostático de resistência insulínica)

H_2O_2 - Peróxido de hidrogênio

IDF - *International Diabetes Federation* (Federação Internacional de Diabetes)

IGF-1 - Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

IKK - Quinase do inibidor do fator nuclear kappa B

IKKβ - Quinase beta do inibidor do fator nuclear kappa B

IL-1β - Interleucina 1β

IL-10 - Interleucina 10

IL-6 - Interleucina 6

IMC - Índice de massa corpórea

INS - Insulina de jejum

IRAP - Aminopeptidase responsiva à insulina

IRS - Substrato do receptor de insulina

IRS-1 - Substrato 1 do receptor de insulina

8-iso-PGF2α - 8-iso-prostaglandina F2α

JNK - *Janus* quinase

LCAT - Lecitina:colesterol aciltransferase

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

M - Masculino

MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno

MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos-1

MIF - Fator inibitório da migração de macrófagos

MTF-1 - Fator de transcrição regulamentar de metal 1

NADPH oxidase - Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase

NCEP-ATP III - *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel* III (Programa Nacional de Educação em Colesterol III Painel de Tratamento de Adultos)

NF-κB - Fator nuclear kappa B

NGF - Fator de crescimento nervoso

NHANES III - *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* (Terceira Pesquisa de Exames de Saúde e Nutrição Nacional)

NMDA - N-metil-D-aspartato

NMDAR - Receptor N-metil-D-aspartato

NO - Óxido Nítrico

NPY - Neuropeptídeo Y

Nrf2 - Fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2

OMS - Organização Mundial da Saúde

ObMS - Obesidade metabolicamente saudável

$ONOO^-$ - Peroxinitrito

PA - Pressão arterial

PBMC - Células mononucleares do sangue periférico

PCR - Proteína C reativa

PEDF - Fator derivado do epitélio pigmentado

PG - Prostaglandina

PGRN - Progranulina

PI3K - Fosfatidilinositol 3-quinase

PIP3 - Fosfatidilinositol 3,4,5-trifostato

PPAR-α - Receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissomas

PPAR-γ - Receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas

PTEN - Fosfatase homóloga à tensina

PTPase - Proteína tirosina fosfatase

PTPase 1B - Proteína tirosina fosfatase 1B

QUICKI - *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index* (Índice quantitativo de verificação de sensibilidade à insulina)

SCD-1 - Estearoil-Coa dessaturase-1

SOD - Superóxido dismutase

SREBP-1c - Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1c

STAT - Transdutor de sinal e ativador da transcrição

TBARs - Substâncias reativas ao tiobarbitúrico

TG - Triglicerídeos

TGF-β - Fator de transformação do crescimento β

TLR - Receptor *toll-like*

TNF-α - Fator de necrose tumoral α

VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

Vigitel - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade

ZAG - Zinco-α2-glicoproteina

ZIP - *Zrt-and Irt-like protein*

ZnT - *Zinc transporter*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **22**
2 REFERENCIAL TEÓRICO **25**
2.1 Tecido Adiposo **25**
2.2 Fenótipo Obesidade Metabolicamente Saudável **28**
2.3 Fenótipo Obesidade Metabolicamente Não Saudável **31**
2.3.1 Disfunção do Tecido Adiposo 33
2.4 Importância dos Minerais Magnésio, Zinco e Selênio na Proteção Contra Distúrbios Metabólicos na Obesidade **39**
2.4.1 Causas da Deficiência em Magnésio na Obesidade 40
2.4.2 Causas da Deficiência em Zinco na Obesidade 48
2.4.3 Causas da Deficiência em Selênio na Obesidade 57
3 OBJETIVOS **62**
3.1 Objetivo Geral **62**
3.2 Objetivos Específicos **62**
4 METODOLOGIA **64**
REFERÊNCIAS **66**
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO **90**
5.1 Capítulo 1 - Artigo Científico: Associação entre as concentrações de minerais (magnésio, zinco e selênio) e marcadores metabólicos dos fenótipos obesidade metabolicamente saudável e obesidade metabolicamente não saudável **92**
5.1.1 Resumo 93
5.1.2 Introdução 94
5.1.3 Métodos 95
5.1.4 Resultados 103
5.1.5 Discussão 111
5.1.6 Conclusão 115
5.1.7 Referências 116
5.2 Capítulo 2 - Artigo Científico: Association Between Calcium/Magnesium Ratio and Insulin Resistance in Obese Women **125**
5.2.1 Abstract 127
5.2.2 Introduction 128

5.2.3 Methods 129
5.2.4 Results 134
5.2.5 Discussion 135
5.2.6 Conclusion 138
5.2.7 References 139
5.3 Capítulo 3 - Artigo Científico: Hypomagnesemia in obese: evidence of systematic review and meta-analysis 152
5.3.1 Abstract 154
5.3.2 Introduction 155
5.3.3 Methods 155
5.3.4 Results 158
5.3.5 Discussion 159
5.3.6 Conclusion 162
5.3.7 References 163
5.4 Capítulo 4 - Artigo Científico: The Effect of Zinc Supplementation on Insulin Resistance in Obese Subjects: a Systematic Review 175
5.4.1 Abstract 176
5.4.2 Introduction 176
5.4.3 Methods 177
5.4.4 Results 177
5.4.5 Discussion 179
5.4.6 Conclusion 179
5.4.7 References 179
5.5 Capítulo 5 - Artigo Científico: Zinc and Insulin Resistance: Biochemical and Molecular Aspects 182
5.5.1 Abstract 183
5.5.2 Introduction 183
5.5.3 Methods 183
5.5.4 Zinc: Participation in the Secretion of Insulin 184
5.5.5 Zinc: Participation in the Action of Insulin 185
5.5.6 Conclusions 187
5.5.7 References 187
5.6 Capítulo 6 - Artigo Científico: Role of microRNAs on adipogenesis, chronic low-grade inflammation, and insulin resistance in obesity 190

5.6.1 Abstract 191
5.6.2 Introduction 191
5.6.3 MicroRNAs and obesity 192
5.6.4 MicroRNAs and adipogenesis 192
5.6.5 MicroRNAs and low-grade chronic inflammation 193
5.6.6 MicroRNAs and insulin resistance 194
5.6.7 Conclusions 196
5.6.8 References 196
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS **200**
ANEXOS **202**
APÊNDICES **209**

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública associado ao desenvolvimento de diversas doenças, como diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (2016), estima-se que mais de 1,9 bilhão de adultos apresentam excesso de peso corporal, e destes, 600 milhões estão com obesidade, o que equivale a 13% da população mundial adulta. No Brasil, as estimativas do sistema Vigitel (Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico) mostraram que a proporção de brasileiros com excesso de peso variou nas capitais entre 47,7% e 60,6%, e a proporção de obesos variou entre 14,5% e 23,8% (BRASIL, 2017).

Diversos estudos epidemiológicos têm identificado um subconjunto da população obesa com fenótipo metabólico benéfico, conhecido como obesidade metabolicamente saudável. Este fenótipo é caracterizado por perfil inflamatório favorável, sensibilidade à insulina, pressão arterial normal e ausência de dislipidemia (DURWARD et al., 2012; MARRA et al., 2019; WILDMAN et al., 2008; ZHANG et al., 2016).

Por outro lado, quando a capacidade de expansão do tecido adiposo subcutâneo de indivíduos obesos é excedida, ocorre disfunção deste tecido, favorecendo acúmulo ectópico de gordura, incluindo aumento de lipídios nos tecidos hepático e muscular esquelético. A disfunção deste tecido e o acúmulo de gordura intra-abdominal têm sido considerados fatores contribuintes para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, a exemplo da inflamação crônica de baixo grau, resistência à insulina e estresse oxidativo, sendo este fenótipo denominado obesidade metabolicamente não saudável (BLÜHER, 2009; BRAY, 2018; GOOSSENS, 2017).

Nesse sentido, a literatura também tem evidenciado a existência de deficiências nutricionais em indivíduos obesos, em particular, os minerais magnésio, zinco e selênio. Estes nutrientes destacam-se por suas funções anti-inflamatória, antioxidante e sensibilizadora da ação da insulina. Assim, a deficiência nestes micronutrientes tem repercussões metabólicas importantes que contribuem para exacerbar os distúrbios metabólicos presentes nesses pacientes (CRUZ et al., 2014; MORAIS et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2015).

Atualmente, pesquisadores têm mostrado interesse pela avaliação de micronutrientes em obesos metabolicamente saudáveis, que parecem apresentar concentrações séricas elevadas de minerais, como o magnésio, em relação aos pacientes obesos não saudáveis. Dessa forma, sugere-se que estes nutrientes podem contribuir para a prevenção de distúrbios metabólicos, como a inflamação e a resistência à insulina (GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2013; STENZEL et al., 2018). No entanto, as evidências sobre o tema ainda são escassas na literatura publicada.

Portanto, considerando a existência dos fenótipos obesidade metabolicamente saudável e não saudável, as importantes funções fisiológicas exercidas pelos minerais magnésio, zinco e selênio que contribuem na proteção contra doenças crônicas, a escassez de dados que esclareçam a condição nutricional destes minerais nos dois diferentes tipos de fenótipos de obesidade e ainda a falta de estudo que tenha conduzido associação entre esses micronutrientes e marcadores metabólicos presentes nesses fenótipos, foi o que nos motivou a realização desta pesquisa.

Referencial Bibliográfico

2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

2.1 Tecido Adiposo

O tecido adiposo é um órgão endócrino metabolicamente ativo responsável pelo estoque de gordura corporal, que secreta moléculas endócrinas, influenciando no metabolismo sistêmico (GOOSSENS, 2017; MORENO-INDIAS; TINAHONES, 2015). O tecido adiposo branco, em particular, é o principal reservatório energético do organismo e é composto por adipócitos maduros e outros componentes que constituem a fração vascular estromal, como pré-adipócitos, células endoteliais, nervosas e imunocompetentes (monócitos, macrófagos, linfócitos T e B), vasos sanguíneos, fibroblastos, entre outros (IBRAHIM, 2010; SANTOS; TORRENT, 2010; SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

Vale mencionar que os pré-adipócitos podem se diferenciar em adipócitos por meio do processo denominado adipogênese, o qual é controlado por diversos fatores de transcrição, como receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR-γ), proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1c (SREBP-1c) e as proteínas ligantes ao amplificador CCAAT (CCAAT/enhancer binding protein – C/EBPs) (FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

Nessa perspectiva, a formação e manutenção do tecido adiposo é dependente do processo de angiogênese, ressaltando-se que este tecido é altamente vascularizado e os adipócitos são nutridos por uma rede de capilares extensa. A angiogênese fisiológica depende do equilíbrio entre fatores angiogênicos e angiostáticos. Destaca-se a importância do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator angiogênico que induz a proliferação e migração endotelial, sendo necessário para a função normal do tecido adiposo (MORENO-INDIAS; TINAHONES, 2015; SUNG et al., 2013; WANG et al., 2008).

Estudos relatam que o tecido adiposo produz e secreta diversos tipos de fatores pró-angiogênicos, como VEGF-A, -B, -C e -D, bem como evidenciam que a superexpressão destes fatores aumenta o número e o tamanho de vasos sanguíneos nos tecidos adiposo branco e marrom, protegendo o organismo contra complicações associadas ao excesso de gordura corporal (ELIAS et al., 2012; MORENO-INDIAS; TINAHONES, 2015; SAIKI et al., 2006).

Os adipócitos maduros, por sua vez, constituem os principais componentes do tecido adiposo branco e possuem intensa atividade metabólica, podendo ser lipogênica ou lipolítica. Sobre a ação lipolítica, esta é associada à hidrólise do triglicerídeo armazenado e liberação de ácidos graxos e glicerol. Este processo é dependente da ativação da enzima lipase hormônio sensível e é estimulado por catecolaminas, particularmente em situação de jejum, elevada demanda energética, como exercício físico, ou em condições de estresse, quando neurônios simpáticos são estimulados. Assim, estas catecolaminas interagem com receptores β3-adrenérgicos, aumentando os ácidos graxos livres na circulação sanguínea (CAPURSO; CAPURSO, 2012; FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

Por outro lado, a lipogênese refere-se aos processos que resultam em biossíntese, incorporação e armazenamento de triglicerídeo na gotícula de gordura intracitoplasmática. Para a síntese do triglicerídeo, o adipócito necessita de glicerol 3-fosfato, o qual pode ser obtido por meio da captação de glicose por proteínas transportadoras, a exemplo do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4), e ativação da via glicolítica para quebra da molécula de glicose. Os ácidos graxos livres necessários para a lipogênese podem ser provenientes de lipoproteínas plasmáticas, que sofrem ação da enzima lipase de lipoproteínas (FONSECA-ALANIZ et al., 2007).

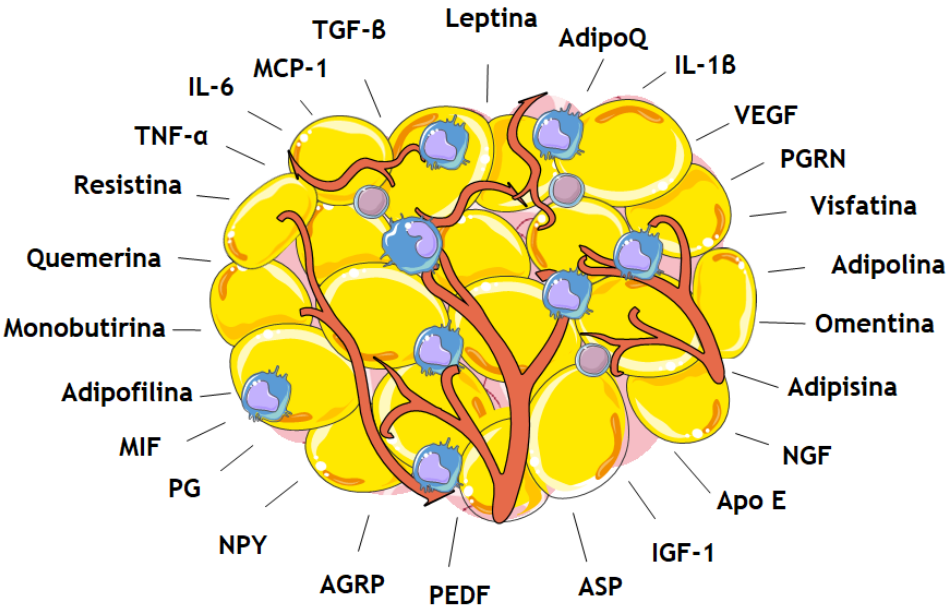
Embora a maior parte dos ácidos graxos utilizados neste processo sejam oriundos da dieta, os adipócitos também são capazes de sintetizar ácidos graxos a partir de substratos em excesso por meio da lipogênese “de novo”, os quais podem ser utilizados para formação de triglicerídeos, sendo então exportados como lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) para armazenamento e utilização por tecidos periféricos (HUANG et al., 2018; YARIBEYGI et al., 2019).

Um aspecto importante a ser citado é que o organismo humano apresenta tecido adiposo subcutâneo e visceral. O subcutâneo compreende os depósitos de gordura situados abaixo da pele nas regiões abdominal, glútea e femoral e está associado à secreção de substâncias anti-inflamatórias, como a adiponectina. O tecido adiposo visceral, por sua vez, constitui a gordura situada próximo ou no interior dos órgãos da cavidade abdominal, e está envolvido na patogênese de doenças crônicas por meio da produção e secreção de mediadores pró-inflamatórios, como fator de necrose tumoral α (TNF-α) e interleucina (IL) 6 (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; GALIC et al., 2010; SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

Ainda sobre o tecido adiposo visceral, este, quando comparado com o subcutâneo, é mais vascularizado, inervado, possui menor capacidade de diferenciação de pré-adipócitos, maior número de células imunes, percentual elevado de adipócitos com maior tamanho e mais receptores de glicocorticoides. Além disso, os adipócitos viscerais são mais metabolicamente ativos, sensíveis à estimulação adrenérgica e, consequentemente, à lipólise, bem como são resistentes à insulina e apresentam maior capacidade de liberar ácidos graxos na circulação sanguínea (IBRAHIM, 2010).

De forma mais específica, os adipócitos maduros são capazes de secretar moléculas conhecidas como adipocinas, dentre elas pode-se citar leptina, resistina, adiponectina, adipolina, visfatina e omentina, além de citocinas, como TNF-α, IL-6 e progranulina (Figura 01). Os sinais do sistema nervoso podem influenciar na secreção destas adipocinas, considerando que este tecido é inervado por terminações simpáticas (SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

Figura 01 – Moléculas secretadas pelo tecido adiposo branco.



Legenda: AdipoQ: adiponectina; AGRP: proteína relacionada ao gene Agouti; Apo E: apolipoproteína E; ASP: proteína estimuladora de acilação; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IL-1β: interleucina 1β; IL-6: interleucina 6; MCP-1: proteína quimiotática de monócitos-1; MIF: fator inibitório da migração de macrófagos; NGF: fator de crescimento nervoso; NPY: neuropeptídeo Y; PEDF: fator derivado do epitélio pigmentado; PG: prostaglandina; PGRN: progranulina; TGF-β: fator de transformação do crescimento β; TNF-α: fator de necrose tumoral α; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular.
Fonte: Adaptado de Smitka e Marešová (2015).

Macrófagos infiltrados no tecido adiposo branco também são capazes de secretar moléculas pró e anti-inflamatórias. Nesse sentido, macrófagos M1 ou "classicamente ativados" são conhecidos por produzirem TNF-α e IL-6, que induzem resistência à insulina e inflamação crônica de baixo grau em adipócitos hipertrofiados de indivíduos obesos. Por outro lado, macrófagos M2 ou "alternativamente ativados" são caracterizados pela produção elevada de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, em adipócitos de menor tamanho e que tendem a ser sensíveis à insulina (GALIC et al., 2010; SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

Vale mencionar que as adipocinas e citocinas secretadas exercem diversas funções fisiológicas no organismo, a exemplo da regulação do metabolismo glicídico e lipídico, homeostase energética, sensibilidade à insulina, processos inflamatórios, imunidade, adipogênese, comportamento alimentar e sistema vascular (ROMACHO et al., 2014; SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

Um ponto relevante é que, em condição de necessidade aumentada de armazenamento de gordura, os pré-adipócitos se diferenciam em adipócitos maduros por meio do processo de adipogênese, permitindo, portanto, a expansão hiperplásica do tecido adiposo. Estes adipócitos maduros podem se expandir em tamanho para suprir as necessidades de estoque lipídico, tornando-se hipertróficos. Assim, o número e a morfologia dos adipócitos são alterados em resposta ao balanço energético positivo (GRAY; VIDAL-PUIG, 2007).

Ressalta-se ainda que a capacidade do organismo humano de adaptar-se a mudanças na ingestão calórica depende da habilidade de expansão do tecido adiposo para armazenar o excesso de calorias ingeridas. As citocinas inflamatórias exercem papel importante na expansão e remodelamento deste tecido, capacitando-o a armazenar, de forma segura, o excesso de nutrientes. Dessa forma, quando ocorre expansão funcional do tecido adiposo subcutâneo para armazenamento do excesso calórico, o indivíduo obeso apresenta fenótipo metabólico saudável (ASTERHOLM et al., 2014; GOOSSENS, 2017; MORENO-INDIAS; TINAHONES, 2015).

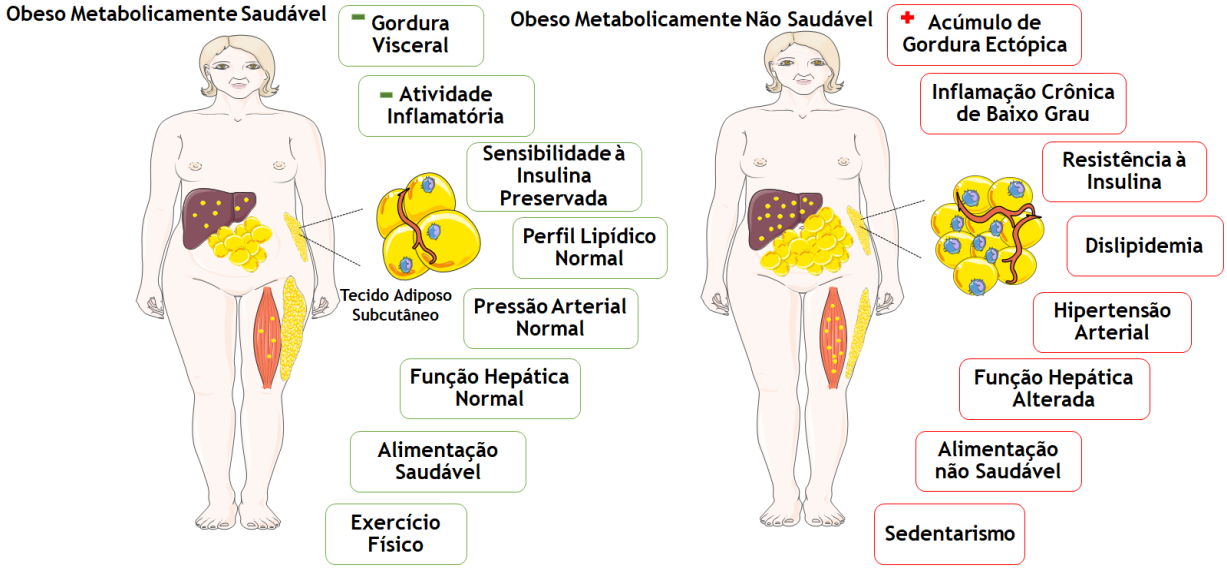
2.2 Fenótipo Obesidade Metabolicamente Saudável

Obesidade metabolicamente saudável é um fenótipo caracterizado por ausência de alterações metabólicas, como dislipidemia, resistência à insulina,

hipertensão arterial e perfil inflamatório desfavorável. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento deste fenótipo ainda não estão totalmente esclarecidos (JUNG; LEE; SONG, 2017).

No entanto, alguns fatores têm sido associados ao fenótipo metabolicamente saudável, a exemplo da distribuição específica de gordura corporal, com gordura visceral reduzida em relação aos depósitos subcutâneos, função do adipócito normal caracterizada por menor infiltração de células imunes e padrão de secreção de adipocinas normal, além da manutenção da sensibilidade à insulina (Figura 02) (BLÜHER, 2014; JUNG; LEE; SONG, 2017; SAMOCHA-BONET et al., 2014; STEFAN et al., 2013).

Figura 02 – Caracterização dos fenótipos obesidade metabolicamente saudável e não saudável.



Fonte: Adaptado de Goossens (2017) e Iacobini et al. (2019).

Deve-se ressaltar que parece ocorrer expansão normal do tecido adiposo subcutâneo nos obesos metabolicamente saudáveis, constituindo local de armazenamento seguro para o excesso de lipídios, fator que contribui para a proteção do indivíduo contra a lipotoxicidade, com redução do acúmulo ectópico de gordura, incluindo depósito no fígado e músculo esquelético (STEFAN et al., 2013).

Estudos em modelos animais evidenciaram outros mecanismos que podem estar envolvidos na gênese da obesidade metabolicamente saudável, sendo eles:

aumento da adipogênese e da lipogênese “de novo” no tecido adiposo subcutâneo; redução no transporte de ferro para a matriz mitocondrial, com consequente diminuição na produção de espécies reativas de oxigênio; bem como aumento na secreção da adiponectina e redução de vias de sinalização pró-inflamatórias (DENIS; OBIN, 2013; HERMAN et al., 2012; KIM et al., 2007; KUSMINSKI et al., 2012).

De forma semelhante, pesquisas realizadas em seres humanos verificaram distribuição de gordura diferenciada nos indivíduos obesos sem desordens metabólicas associadas, com expansão de tecido adiposo subcutâneo e redução do acúmulo visceral e ectópico no fígado e músculo esquelético, além de reduzida infiltração de macrófagos (BLÜHER, 2010; D’ADAMO et al., 2010; STEFAN et al., 2008).

É oportuno mencionar que a principal dificuldade para avançar no entendimento deste fenótipo diz respeito às inconsistências no seu diagnóstico, pois os pesquisadores utilizam parâmetros diferentes e valores de referência diferenciados para tal diagnóstico. Além disso, os pontos de corte para marcadores inflamatórios e da resistência à insulina utilizados na definição do fenótipo também variam conforme a população estudada (BEH, 2019; JUNG; LEE; SONG, 2017; PHILLIPS, 2013; STEFAN et al., 2008; STEFAN et al., 2013).

Alguns pesquisadores defendem a inclusão da proteína C reativa entre os parâmetros utilizados para diagnóstico do fenótipo metabolicamente saudável, sendo o ponto de corte valor menor ou igual a 3 mg/L (BASSUK; RIFAI; RIDKER, 2004; CARREIRA; LEPERCQ; TIMSIT, 2008; KARELIS et al., 2008). Marra et al. (2019) consideram o HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*) um índice relevante no diagnóstico deste fenótipo, pois, ao realizarem estudo com adolescentes brasileiros obesos, evidenciaram que, quando a resistência à insulina foi adicionada aos critérios de definição do perfil metabólico saudável, a prevalência do fenótipo obeso metabolicamente saudável reduziu nestes adolescentes.

Na perspectiva de identificar marcadores do fenótipo obesidade metabolicamente saudável, Rey-López et al. (2014), em revisão sistemática, verificaram que os quatro principais critérios utilizados para definição da saúde metabólica foram pressão arterial, lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), triacilg e glicose plasmáticos, sendo o índice de massa corpórea (IMC) ≥ 30 kg/m^2 usado pela maioria dos estudos para diagnóstico da obesidade. O quadro 01

apresenta alguns critérios que têm sido utilizados na definição da obesidade metabolicamente saudável.

No entanto, ressalta-se a dificuldade para estimar a prevalência do fenótipo obesidade metabolicamente saudável devido à falta de consistência nos critérios utilizados para sua definição. Estudos mostram que a prevalência do *status* metabólico saudável varia de 6% a 75% da população obesa (JUNG; LEE; SONG, 2017; KARELIS et al., 2004; MEIGS et al., 2006; REY-LÓPEZ et al., 2014; WILDMAN et al., 2008; YOO et al., 2013).

Um aspecto importante a ser mencionado é que fatores comportamentais e de estilo de vida influenciam no fenótipo obesidade metabolicamente saudável. Sendo assim, a atividade física e a alimentação adequada são aspectos relevantes tanto para o desenvolvimento quanto para a manutenção deste fenótipo (BLÜHER, 2009; BRAY, 2018; JUNG et al., 2017; STEFAN et al., 2013).

De forma mais específica, percebe-se a importância das funções dos minerais magnésio, zinco e selênio na proteção contra desordens metabólicas e na manifestação do fenótipo metabolicamente saudável em indivíduos obesos. Nesse sentido, estes micronutrientes participam de mecanismos envolvidos na redução da inflamação crônica, neutralização de radicais livres, aumento na atividade e/ou expressão de enzimas antioxidantes e melhora na sensibilidade à insulina (BAAIJ et al., 2015; FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011; KELISHADI et al., 2010; KIM; AHN, 2014; KUMAR et al., 2013).

No entanto, quando o tecido adiposo subcutâneo apresenta sua função comprometida, ultrapassando seu limite de expansibilidade, ocorre disfunção do tecido adiposo, favorecendo o depósito ectópico de gorduras em outros órgãos e, consequentemente, o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, como inflamação e resistência à insulina, fenótipo conhecido como metabolicamente não saudável (GOOSSENS, 2017; MORENO-INDIAS; TINAHONES, 2015).

2.3 Fenótipo Obesidade Metabolicamente Não Saudável

A obesidade metabolicamente não saudável é caracterizada pela presença de tecido adiposo disfuncional e distúrbios metabólicos associados (Figura 02). Alguns fatores estão envolvidos na disfunção do tecido adiposo em obesos, a exemplo do

fato de exceder a capacidade de expansão do tecido adiposo subcutâneo para armazenar os lipídios ingeridos em excesso. Os mecanismos envolvidos no comprometimento da expansibilidade deste tecido ainda não estão totalmente entendidos, no entanto, propriedades da matriz extracelular e capacidade angiogênica parecem estar associados (BRAY, 2018; GOOSSENS, 2017; HUANG et al., 2018).

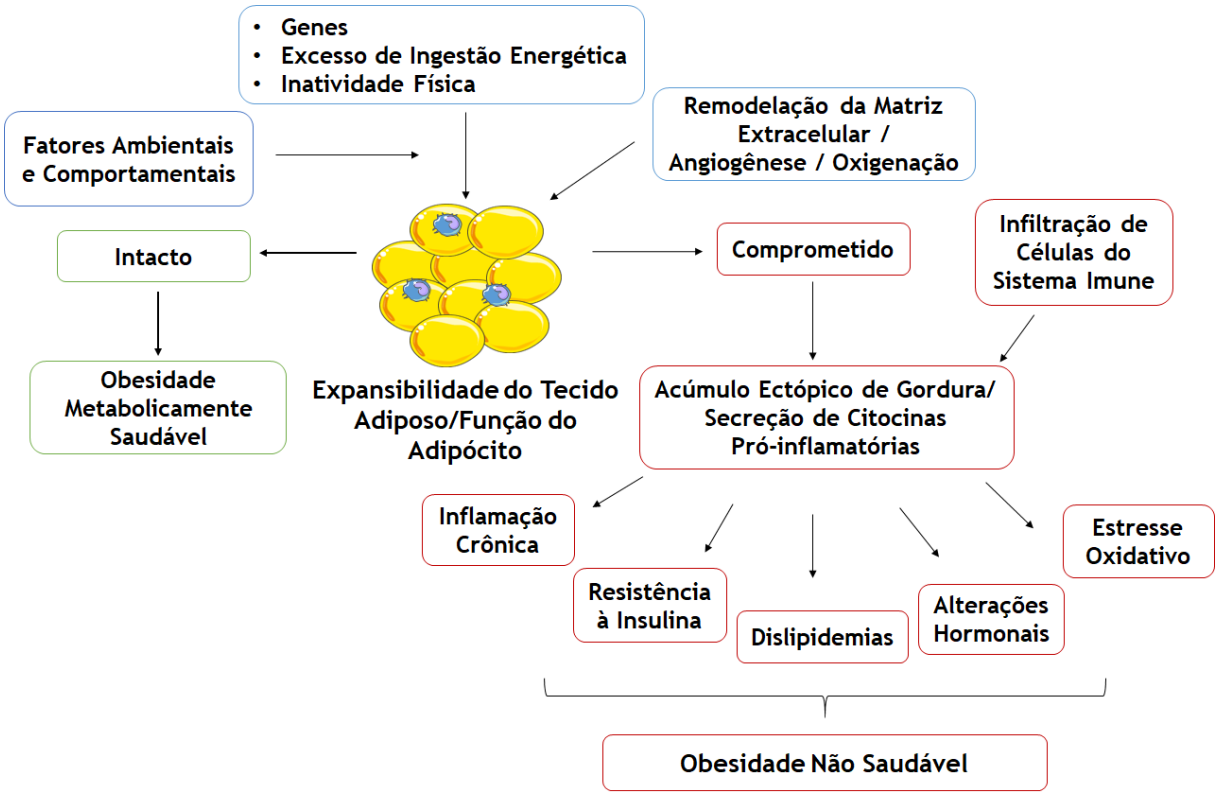
Vale mencionar que a expansão do tecido adiposo é dependente da remodelação da matriz extracelular, em particular dos ciclos de quebra/redeposição de colágeno. Contudo, em situação de obesidade disfuncional, ocorre depósito desregulado e excessivo de colágeno e outros componentes da matriz extracelular, havendo, portanto, fibrose, o que limita a capacidade de expansão do adipócito, promovendo *stress* no adipócito e ativação de vias pró-inflamatórias e, consequentemente, disfunção metabólica local e sistêmica (DENIS; OBIN, 2013; HENEGAR et al., 2008).

Nessa temática, estudo realizado por Spencer et al. (2010) evidenciou que o colágeno IV é particularmente envolvido na patogênese da fibrose do tecido adiposo e disfunção metabólica associadas à obesidade. Os pesquisadores verificaram acúmulo de colágeno IV no tecido adiposo branco de obesos resistentes à insulina, bem como infiltração de macrófagos, os quais promovem remodelação da matriz extracelular.

A disfunção do tecido adiposo em obesos metabolicamente não saudáveis exerce papel importante na gênese de desordens metabólicas, como a inflamação crônica de baixo grau, resistência à insulina, hipertrigliceridemia, redução na concentração sérica de HDL-colesterol e hipertensão arterial. Os mecanismos envolvidos incluem acúmulo ectópico de lipídios, alterações na composição celular do tecido adiposo com infiltração de células imunes, aumento na secreção de citocinas pró-inflamatórias e redução de adipocinas sensibilizadoras da insulina, como adiponectina (Figura 03) (BLÜHER, 2009, 2010; BRAY, 2018; DENIS; OBIN, 2013).

Ressalta-se que o desequilíbrio entre o excesso de energia e a capacidade de armazenamento no tecido adiposo, característica da disfunção deste tecido, é o fator que induz a manifestação de doenças crônicas, a exemplo do diabetes *mellitus* e doenças cardiovasculares, não sendo apenas resultado da quantidade absoluta de gordura corporal (MORENO-INDIAS; TINAHONES, 2015).

Figura 03 – Diferenças entre os fenótipos obesidade metabolicamente saudável e não saudável baseadas na expansibilidade do tecido adiposo.



Fonte: Adaptado de Ghaben e Scherer (2019) e Jung; Lee; Song (2017).

É importante mencionar que, quando o tecido adiposo excede sua capacidade de aumentar por hiperplasia, os adipócitos sofrem hipertrofia em situação de balanço energético positivo prolongado. Os adipócitos hipertróficos se tornam incapazes de armazenar gordura dietética, pois já estão sobrecarregados com estoque lipídico, resultando em disfunção do tecido adiposo e redirecionamento dos lipídios para outros órgãos com acúmulo ectópico de gordura corporal (GOOSSENS, 2017).

2.3.1 Disfunção do Tecido Adiposo

- ✓ Acúmulo Ectópico de Gordura Corporal e Suas Repercussões Metabólicas

O acúmulo ectópico de gordura inclui expansão do tecido adiposo intra-abdominal, visceral, omental, pericardial, perirrenal e retroperitoneal, e ainda aumento

de lipídios em tecidos periféricos como o hepático, cardíaco e músculo esquelético, o que caracteriza a distribuição disfuncional do excesso de lipídios (BLÜHER, 2009).

Assim, considerando que o tecido adiposo visceral apresenta atividade lipolítica elevada, este induz a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo disfuncional, que resulta em lipotoxicidade nos tecidos periféricos, favorecendo o desenvolvimento de resistência à insulina e doenças crônicas associadas à obesidade (BLÜHER, 2009; HUANG et al., 2018).

No músculo esquelético de obesos, por exemplo, a concentração plasmática elevada de ácidos graxos livres promove acúmulo de lipídios intramiocelulares, como diacilglicerol e ceramidas. Diacilglicerol estimula a fosforilação em resíduos serina do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), inibindo sua capacidade de transdução de sinal, e ceramidas comprometem a ação da enzima AKT (proteína quinase B), prejudicando a captação de glicose pela célula muscular esquelética (BOUCHER; KLEINRIDDERS; KAHN, 2014; BRAY, 2018; HUANG et al., 2018; YANG; VIJAYAKUMAR; KAHN, 2018).

A oxidação excessiva de ácidos graxos nas mitocôndrias da célula muscular, por meio do ciclo de Krebs e cadeia transportadora de elétrons, aumenta a produção de metabólitos lipídicos e de espécies reativas de oxigênio, estresse intracelular que induz quinases responsáveis pela inibição de IRS-1 e parece exercer efeitos na via AKT/AS160, prejudicando a translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) e utilização de glicose pelo tecido (HUANG et al., 2018).

No fígado, o acúmulo ectópico de gorduras favorece a oxidação hepática excessiva de ácidos graxos, aumentando o conteúdo de acetil-CoA, que ativa a enzima piruvato carboxilase, necessária para gliconeogênese, além de aumentar os níveis de diacilglicerois no fígado, o que prejudica a via (fosfatidilinositol 3-quinase) PI3K/AKT e exacerba a resistência à insulina (HUANG et al., 2018).

O excesso de ácidos graxos livres no fígado também estimula a síntese de partículas de VLDL, o que compromete a lipólise dos quilomícrons por meio de mecanismos de competição pela lipase de lipoproteínas, acumulando triglicerídeos remanescentes no fígado. A quantidade elevada de VLDL e quilomícrons induz alterações no metabolismo da HDL-colesterol, lipoproteína responsável pelo transporte reverso do colesterol (CLEMENTE-POSTIGO et al., 2011; EBBERT; JENSEN, 2013; FRANSSEN et al., 2011; JUNG; CHOI, 2014).

Além da dislipidemia, a disfunção do tecido adiposo também induz ativação de vias pró-inflamatórias, como *janus* quinase (JNK) e quinase do inibidor do fator nuclear kappa B (IKK), que estimulam a produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias pelos adipócitos (BOUCHER; KLEINRIDDERS; KAHN, 2014; SCHROVER et al., 2016).

Nesse sentido, os ácidos graxos saturados se ligam a receptores *toll-like* (TLR), em particular TLR-4, cuja expressão encontra-se aumentada no tecido adiposo e músculo esquelético de indivíduos obesos, ativando a via do fator de transcrição fator nuclear kappa B (NF-κB) e JNK, aumentando a secreção de citocinas pró-inflamatórias (BOUCHER; KLEINRIDDERS; KAHN, 2014; SHI et al., 2006; SINHA et al., 2004).

A expansão disfuncional do tecido adiposo em indivíduos obesos também aumenta a infiltração de células do sistema imune, como macrófagos, bem como favorece a troca de macrófagos M2 (anti-inflamatórios) por M1 (pró-inflamatórios), aumentando a secreção de citocinas inflamatórias e, consequentemente, exacerbando a inflamação crônica e a resistência à insulina (CANCELLO; CLÉMENT, 2006; SCHROVER et al., 2016; SMITKA; MAREŠOVÁ, 2015).

O tamanho do adipócito é considerado fator relevante para determinar o padrão de secreção de citocinas, sendo que os adipócitos hipertrofiados são caracterizados por infiltração de células imunes inatas e adaptativas, bem como por secreção alterada de adipocitocinas. Dessa forma, aumentam as concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias em indivíduos obesos, tais como TNF-α, IL-1β e IL-6, fatores envolvidos no desenvolvimento de inflamação, resistência à insulina e estresse oxidativo (BLÜHER, 2009; GOOSSENS, 2017).

Outro fator determinante para o fenótipo do tecido adiposo e secreção de citocinas inflamatórias é sua oxigenação, a qual depende do equilíbrio local entre oferta e consumo de oxigênio. No entanto, a expansão do tecido adiposo na obesidade, quando acompanhada de vascularização inadequada do tecido, pode induzir hipóxia. Esta, por sua vez, contribui para a disfunção deste tecido, com infiltração de macrófagos e inflamação crônica. Vale mencionar que o fator 1α induzido por hipóxia (HIF-1α) é superexpresso no tecido adiposo de obesos e estimula atração e retenção de macrófagos nos adipócitos (BLÜHER, 2009; CANCELLO, CLÉMENT, 2006).

Pesquisas evidenciam que a secreção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, tanto por células do sistema imune quanto por adipócitos de obesos, induz resistência à insulina por meio de diversos mecanismos, incluindo ativação de quinases serina/treonina, inibição do receptor de insulina, redução na expressão e ativação do IRS-1, PI3K e AKT, bem como diminuição na expressão do GLUT-4 e de fatores sensibilizadores da insulina, a exemplo do PPAR-γ e adiponectina (AKASH; REHMAN; LIAQAT, 2018; AKBARI; HASSAN-ZADEH, 2018; KEANE et al., 2015; REHMAN; AKASH, 2016; ZAND; MORSHEDZADEH; NAGHASHIAN, 2017).

Nesse cenário, verifica-se que as pesquisas realizadas sobre a temática evidenciam a magnitude das causas da obesidade, envolvendo mecanismos complexos e distintos tanto na sua origem quanto na evolução de seus distúrbios associados, o que permite, inclusive a classificação dessa doença como metabolicamente saudável e não saudável. Associado a isso, identifica-se a participação de minerais com ações importantes na proteção contra distúrbios metabólicos presentes nessa doença e ainda a provável deficiência desses nutrientes na população obesa.

Quadro 01 - Critérios utilizados na definição da obesidade metabolicamente saudável.

Estudos (ano)	CC (cm)	PA (mmHg)	GPJ (mg/dL)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	HOMA -IR	PCR (mg/L)	LDL (mg/dL)	Outros	Critério ObMS
NCEP-ATP III (2005)	≥ 102 (M) ≥ 88 (F)	≥ 130/85 ou tratamento	≥ 100 ou tratamento	≥ 150	< 40 (M) < 50 (F)	-	-	-	-	< 3
Karelis et al. (2004)	-	-	-	< 150	≥ 50	< 1,95	-	< 100	CT <200 mg/dL	≥ 4
Grundy et al. (2005) - AHA	≥ 102 (M) ≥ 88 (F)	≥ 130/85 ou tratamento	≥ 100 ou tratamento	≥ 150 ou tratamento	< 40 (M) < 50 (F) ou tratamento	-	-	-	-	≤ 3
St-Pierre et al. (2005)	-	≥ 135/85	-	≥ 150	< 40	-	≥ 3,0	-	LDL %<255Å ≥ 54,5; ApoB ≥ 1,36 g/L e INS ≥ 85,2 pmol/L	≤ 2
IDF (2006)	Valores étnicos específicos	≥ 130/85 ou tratamento	≥ 100 ou tratamento	≥ 150 ou tratamento	< 40 (M) < 50 (F) ou tratamento	-	-	-	-	Obesida de central + 2 fatores
Meigs et al.	≥ 102 (M)	≥ 130/85 ou	≥ 100 ou tratamento	≥ 150	< 40 (M) < 50 (F)	-	-	-	-	< 3

(2006)	≥ 88 (F)	tratamento								
Aguilar-Salinas et al. (2008)	-	< 140/90 ou tratamento	< 126 ou tratamento	-	≥ 40	-	-	-	-	todos
Wildman et al. (2008)	-	≥ 130/85 ou tratamento	≥ 100 ou tratamento	≥ 150	< 40 (M) < 50 (F)	> percentile 90	> percentile 90	-	-	< 2
Carreira; Lepercq; Timsit (2008)	-	-	-	≤ 150	≥ 50	≤ 2,7	≤ 3,0	≤ 100	-	≥ 4
Durward et al. (2012) – NHANES III	≥ 102 (M) ≥ 88 (F)	≥ 130/85 ou tratamento	≥ 100 ou tratamento	≥ 150 ou tratamento	< 40 (M) < 50 (F)	-	-	-	-	≤ 2
	-	-	-	≥ 150 ou tratamento	< 40 (M) < 50 (F)	≥ 1,95	-	≥ 100	CT ≥ 200 mg/dL	≤ 1

Obesidade definida por IMC ≥ 30 Kg/m^2. CC= circunferência da cintura; PA = pressão arterial; GPJ = glicose plasmática de jejum; TG = triglicerídeos; HDL = lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR = *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*; PCR = proteína C reativa; LDL = lipoproteína de baixa densidade; ObMS = obesidade metabolicamente saudável; NCEP-ATP III = *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel* III; M = masculino; F = feminino; CT = colesterol total; AHA = *American Heart Association*; ApoB = apolipoproteína B; INS = insulina de jejum; IDF = *International Diabetes Federation*; NHANES III = *The Third National Health and Nutrition Examination Survey*.

2.4 Importância dos Minerais Magnésio, Zinco e Selênio na Proteção Contra Distúrbios Metabólicos na Obesidade

A literatura traz evidências consistentes quanto à importância bioquímica e molecular dos minerais na proteção contra distúrbios metabólicos associados à obesidade, como inflamação cônica, resistência à insulina e dislipidemias. O magnésio, em particular, é cofator essencial para mais de 600 enzimas, destacando-se as envolvidas no metabolismo energético. Este nutriente atua como antagonista natural do cálcio, exerce função anti-inflamatória e antioxidante, e influencia ainda na secreção e ação da insulina (BAAIJ et al., 2015; BARBAGALLO; DOMINGUEZ, 2015; MORAIS et al., 2017; NIELSEN, 2018).

O zinco é um mineral de grande interesse pelos pesquisadores, por sua atuação como nutriente indutor da secreção de insulina e sensibilizador da ação desse hormônio. Este micronutriente é necessário na formação e cristalização da insulina, estimula a fosforilação da subunidade β do receptor desse hormônio, ativa a enzima PI3K e induz a translocação do GLUT4. O zinco atua ainda como nutriente antioxidante e anti-inflamatório, e participa do metabolismo dos hormônios tireoidianos e no metabolismo energético (BALTACI; MOGULKOC; BELVIRANLI, 2013; KELISHADI et al., 2010; KIM; AHN, 2014; KUMAR et al., 2013).

O selênio é um elemento traço essencial para o organismo, pois exerce funções fisiológicas importantes, sendo conhecido principalmente por suas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, bem como por sua relevância na síntese e função das selenoproteínas. Esse nutriente participa ainda do metabolismo de hormônios tireoidianos, da imunidade celular e do controle metabólico (FAIRWEATHER-TAIT et al., 2011).

Dessa forma, os pesquisadores têm mostrado interesse em avaliar parâmetros bioquímicos de micronutrientes em obesos metabolicamente saudáveis. Guerrero-Romero; Rodríguez-Morán (2013) verificaram que indivíduos obesos metabolicamente saudáveis apresentam concentrações séricas de magnésio elevadas em relação aos não saudáveis. No entanto, Yang et al. (2015) avaliaram os valores séricos de zinco em obesos metabolicamente saudáveis e não saudáveis, e não foi verificada diferença entre os grupos.

Stenzel et al. (2018) avaliaram a relação entre as concentrações séricas de micronutrientes antioxidantes (retinol, β-caroteno, vitamina E, vitamina C, zinco e selênio) e componentes da síndrome metabólica em obesos saudáveis e não saudáveis. Os pesquisadores encontraram correlação negativa significativa entre glicemia e as concentrações de retinol e de β-caroteno, bem como entre circunferência da cintura e vitamina E no grupo de não saudáveis.

Portanto, verifica-se a relevância bioquímica dos micronutrientes, em particular, dos minerais magnésio, zinco e selênio, na proteção contra distúrbios metabólicos. No entanto, os estudos realizados em indivíduos obesos metabolicamente saudáveis ainda são escassos. Por outro lado, diversas pesquisas já vêm demonstrando que obesos não saudáveis apresentam deficiências nestes nutrientes, as quais têm repercussões metabólicas importantes nesses pacientes.

2.4.1 Causas da Deficiência em Magnésio na Obesidade

Diversos mecanismos estão envolvidos no desenvolvimento de hipomagnesemia na obesidade. Estudos mostram que indivíduos obesos apresentam ingestão dietética reduzida de magnésio (CRUZ et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2015; MORAIS et al., 2017) devido ao baixo consumo dos alimentos fontes desse nutriente, como cereais integrais, vegetais verde folhosos, nozes e castanhas (SEVERO et al., 2015; VOLPE, 2013). Ressalta-se que a ingestão dietética reduzida de magnésio tem sido considerada como fator contribuinte para manifestação de hipomagnesemia, independente da presença de obesidade (GUERRERO-ROMERO et al., 2016).

Outro fator que pode contribuir para hipomagnesemia em obesos é a presença de resistência à insulina, pois esse hormônio regula o metabolismo do magnésio. A insulina aumenta a atividade do canal TRPM6 por induzir a translocação desse transportador para a membrana plasmática da célula renal via PI3K e Rac1, estimulando a reabsorção renal de magnésio (NAIR et al., 2012). Dessa forma, a resistência à insulina pode prejudicar esse processo e favorecer a excreção urinária do mineral, contribuindo para o desenvolvimento de hipomagnesemia em indivíduos obesos.

Sobre este aspecto, Takayanagi et al. (2015) verificaram redução na expressão do TRPM6 no túbulo contorcido distal de ratos obesos com diabetes

mellitus tipo 2, reduzindo a reabsorção do magnésio, o que contribuiu para o desenvolvimento de hipomagnesemia associada a hipermagnesúria. Xu; Maalouf (2017), por sua vez, observaram que a hiperinsulinemia aumenta o transporte de magnésio sérico para compartimento intracelular, induzindo hipomagnesemia, tanto em indivíduos diabéticos tipo 2 quanto em não diabéticos. No entanto, a hiperinsulinemia aumentou a reabsorção renal do mineral somente nos doentes.

A hiperglicemia também pode contribuir para o desenvolvimento de hipomagnesemia em obesos e diabéticos tipo 2. Kurstjens et al. (2017) evidenciaram que um dos principais fatores determinantes da manifestação de hipomagnesemia em indivíduos diabéticos tipo 2 é a hiperglicemia. Lecube et al. (2012) mostraram que a presença de diabetes mellitus é o principal fator contribuinte para redução no magnésio sérico em obesos mórbidos, sendo associado com o grau do controle glicêmico do paciente.

De forma semelhante, Guerrero-Romero et al. (2016) demonstraram que a hiperglicemia é fator determinante para hipomagnesemia em indivíduos não diabéticos. McNair et al. (1982) verificaram que a reabsorção tubular de magnésio se encontra reduzida em diabéticos na presença de hiperglicemia, promovendo hipermagnesúria e hipomagnesemia.

A hiperleptinemia presente em indivíduos obesos também parece estar envolvida no aumento da excreção urinária de magnésio devido ao fato de esse hormônio, em excesso, promover natriurese e diurese e está associado à lesão renal. Dessa forma, considerando que a excreção urinária é uma das principais formas de manutenção da homeostase do mineral, a hiperleptinemia pode contribuir para hipomagnesemia nesses pacientes (ATABEK; KURTOGLU; PIRGON, 2006; BAAIJ, 2015).

Um aspecto importante diz respeito ao fato de o metabolismo do magnésio ser regulado pelo cálcio, pois este mineral compete com magnésio pelos mesmos transportadores na membrana borda em escova das células intestinais e na membrana apical das células renais. Portanto, a ingestão excessiva de cálcio em detrimento do consumo de magnésio pode comprometer a absorção intestinal deste último micronutriente, e ainda o excesso de cálcio no organismo parece reduzir a reabsorção renal de magnésio, aumentando sua excreção urinária, o que favorece a

hipomagnesemia (BERTINATO et al., 2014; DIMKE; HOENDEROP; BINDELS, 2011; VOETS et al., 2004).

- ✓ Influência da Deficiência em Magnésio na Resistência à Insulina

A literatura tem evidenciado que a hipomagnesemia presente em indivíduos obesos pode comprometer as funções fisiológicas do magnésio, exacerbando os distúrbios metabólicos presentes nesses pacientes, a exemplo da inflamação crônica e resistência à insulina (CHUTIA; LYNRAH, 2015; FARHANGHI et al., 2009; FARHANGHI et al. 2011; GUERRERO-ROMERO et al., 2016; KIEBOOM et al., 2017). Cruz et al. (2014) verificaram a existência de correlação negativa entre o magnésio eritrocitário e os parâmetros do controle glicêmico glicose de jejum, insulina de jejum e HOMA-IR em mulheres obesas. Chutia; Lynrah (2015) encontraram associação entre a deficiência em magnésio e a resistência à insulina em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.

Bertinato et al. (2015) demonstraram que mulheres com concentração sérica reduzida de magnésio apresentam valores elevados de glicose sérica, insulina plasmática e HOMA-IR e reduzidos de QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*). Resultados semelhantes foram encontrados por Bertinato; Wang; Hayward (2017), em pesquisa conduzida com indivíduos canadenses.

A ingestão dietética reduzida de magnésio também está associada à resistência insulínica (AKTER et al., 2018; FANG et al., 2016). Em estudo realizado com 1796 indivíduos saudáveis, Akter et al. (2018) observaram associação inversa entre o magnésio dietético e os valores de HOMA-IR. Song et al. (2007) e Kim et al. (2010) demonstraram que o consumo de magnésio é inversamente proporcional ao índice de massa corpórea, à medida da circunferência da cintura e à resistência insulínica.

Metanálise conduzida por Fang et al. (2016) mostrou que a ingestão dietética de magnésio foi associada com risco reduzido de diabetes *mellitus* tipo 2, sendo que um incremento de 100 mg do mineral na dieta por dia associou-se com redução de 8 a 13%. Hruby et al. (2013), em metanálise, verificaram que a ingestão dietética elevada de magnésio está associada a menor concentração de glicose e insulina de jejum.

Ressaltam-se alguns mecanismos que podem explicar a participação da hipomagnesemia na manifestação da resistência à insulina. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram a participação do magnésio na autofosforilação da subunidade β do receptor deste hormônio. A estrutura cristalina da enzima tirosina quinase do receptor de insulina apresenta sítio de ligação para dois íons magnésio. Portanto, esse micronutriente estimula a atividade tirosina quinase do receptor por meio do complexo Mg^{2+}-ATPase (GOMMERS et al., 2016; HUBBARD, 1997; SUÁREZ et al., 1995; VIÑALS et al., 1997; VICARIO; BENNUN, 1990).

Dessa forma, o magnésio contribui para a fosforilação dos IRS e das enzimas AKT e PI3K, induzindo, portanto, a translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática, favorecendo a captação de glicose pelos tecidos periféricos, como músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, o que reduz a glicose sérica (BARBAGALLO; DOMINGUEZ, 2015; DAS, 2016; GOMMERS et al., 2016; GUERRERO-ROMERO et al., 2008; MORAKINYO; SAMUEL; ADEKUNBI, 2018; SALES; PEDROSA, 2006). Assim, a deficiência em magnésio pode prejudicar a fosforilação dos componentes da via de sinalização da ação da insulina, comprometendo a sensibilidade a esse hormônio, o que favorece a hiperglicemia.

É oportuno destacar ainda que o magnésio pode regular a interação entre insulina e seu receptor. Sobre este aspecto, evidências científicas têm mostrado que a deficiência nesse nutriente reduz a afinidade do receptor de insulina pelo hormônio e aumenta a microviscosidade da membrana plasmática, prejudicando a ligação da insulina ao seu receptor, evento importante para o desenvolvimento da resistência à insulina (CHAUDHARY; SHARMA; BANSAL, 2010; TONGYAI et al., 1989).

O magnésio intracelular atua ainda como cofator essencial de enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos, regulando a atividade daquelas que catalisam reações de fosforilação e atuando como parte do complexo Mg^{2+}-ATPase, necessário para a ação de enzimas que participam da glicólise (BARBAGALLO; DOMINGUEZ, 2007; CHAUDHARY; SHARMA; BANSAL, 2010; MOOREN et al., 2011). Assim, a deficiência nesse mineral compromete o metabolismo da glicose, contribuindo para presença de hiperglicemia em indivíduos obesos e diabéticos.

- ✓ Influência da Deficiência em Magnésio na Inflamação Crônica

A hipomagnesemia também favorece a manifestação da inflamação crônica em indivíduos obesos. Estudos em animais têm mostrado que a deficiência nesse mineral promove o recrutamento de células fagocíticas e aumento na concentração intracelular de cálcio por meio da ativação de canais de cálcio tipo L. O cálcio, quando em excesso, induz a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α, pelas células fagocíticas, favorecendo o desenvolvimento de inflamação e a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (MORAIS et al., 2017; NIELSEN, 2018).

No tecido adiposo, o cálcio liga-se ao seu receptor (CaSR), ativando-o. Este, por sua vez, aumenta a liberação das citocinas IL-6, IL-1β e TNF-α, mediada, em parte, pela ativação da via NF-κB, potencializando o processo inflamatório e, consequentemente, o estresse oxidativo e a resistência à insulina (CIFUENTES et al., 2012).

Além disso, o cálcio, em excesso, inibe a ativação da fosfoserina fosfatase 1 estimulada pela insulina, reduzindo a captação e o armazenamento de glicose, bem como ativa a proteína quinase C, o que favorece a fosforilação do IRS-1 no resíduo serina, impedindo sua interação com o receptor de insulina e, assim, prejudica a ativação das enzimas PI3K e AKT da via de sinalização da insulina (BELIN; HE, 2007; McCARTY, 2006).

Em células do sistema nervoso, também ocorre aumento na concentração intracelular de cálcio, que pode ser decorrente da ativação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Em excesso, este mineral induz a produção de substância P em fibras sensoriais primárias, que aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias e promove injúria neuronal (MAZUR et al., 2007; MORAIS et al., 2017; NIELSEN, 2018; WEGLICKI et al., 1996).

Em estudo realizado por Oliveira et al. (2015), foi encontrada correlação positiva significativa entre o magnésio urinário e a concentração sérica de proteína C reativa em mulheres obesas, evidenciando a importância de alterações no metabolismo do mineral na manifestação da inflamação crônica associada à obesidade.

✓ Influência da Deficiência em Magnésio no Estresse Oxidativo

A deficiência em magnésio é associada com aumento nas concentrações séricas de marcadores do estresse oxidativo e redução de enzimas da defesa antioxidante, o que pode ser decorrente, em parte, da inflamação crônica (BELIN; HE, 2007; MAZUR et al., 2007; MORAIS et al., 2017). Morais et al. (2017) encontraram correlação negativa significativa entre o magnésio eritrocitário e as concentrações plasmáticas de substâncias reativas ao tiobarbitúrico (TBARs) em mulheres obesas.

Estudos *in vitro*, *in vivo* e em animais têm mostrado que a deficiência em magnésio favorece aumento na produção de radicais livres e de peróxido de hidrogênio, produção de ânion superóxido por células inflamatórias, dano tecidual oxidativo, bem como redução na expressão das enzimas antioxidantes glutationa peroxidase, superóxido dismutase Cu-Zn e catalase, além de redução nos níveis tecidual e celular de moléculas antioxidantes, a exemplo da glutationa, ascorbato, selênio e vitamina E (BLACHE et al., 2006; BUSSEROLLES et al., 2003; CALVIELLO et al., 1994; DICKENS et al., 1992; GUEUX et al., 1995; KUMAR; SHIVAKUMAR, 1997; MALPUECH-BRUGÈRE et al., 1999; WEGLICKI et al., 1996; ZHU et al., 1993).

Associado a isso, há evidências que sugerem que o magnésio, quando em situação de normomagnesemia, previne a formação de espécies reativas de oxigênio por influenciar na taxa de dismutação do íon superóxido e inibir as enzimas xantina oxidase e NADPH oxidase (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase) (AFANAS'EV et al., 1995; BELIN; HE, 2007). Esses dados ratificam a importância bioquímica do magnésio na proteção contra o estresse oxidativo presente em obesos.

✓ Influência da Deficiência em Magnésio no Risco Cardiovascular

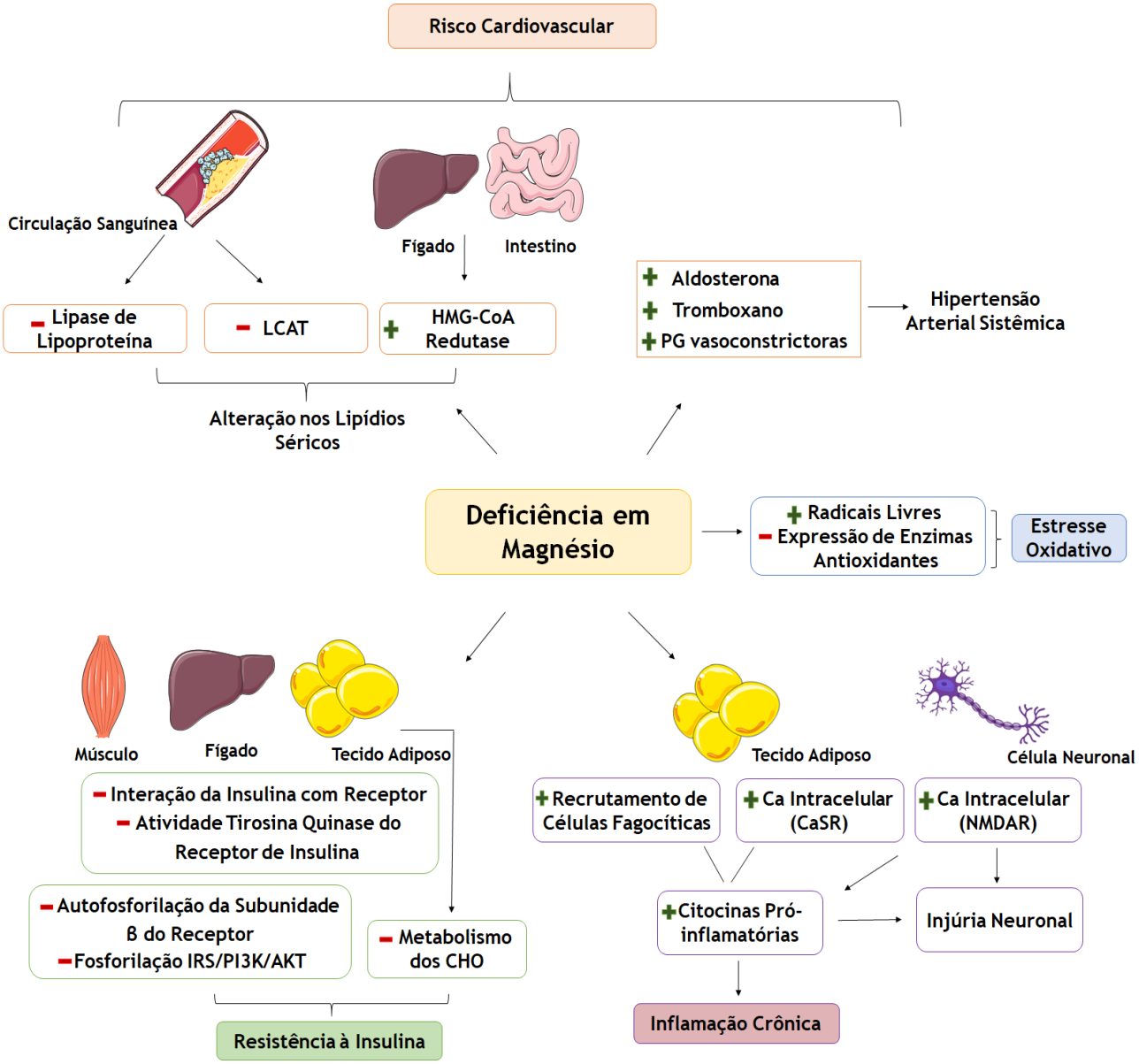
A literatura mostra que a deficiência em magnésio induz o desenvolvimento de um perfil lipídico aterogênico, pois reduz as concentrações séricas de HDL-colesterol e aumenta os níveis de colesterol total, LDL-colesterol e triglicerídeos séricos, elevando o risco de doenças cardiovasculares (BUSSEROLLES et al., 2003; BUSSIÈRE et al., 1995; GUERRERO-ROMERO et al., 2016; GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORAN, 2013).

Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a participação da deficiência em magnésio nas alterações do perfil lipídico: (1) redução da atividade da lipase de lipoproteína, enzima envolvida na produção de HDL-colesterol e catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos; (2) ativação da HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase), enzima limitante da síntese endógena de colesterol; (3) redução da atividade da LCAT (lecitina:colesterol aciltransferase), enzima que diminui LDL-colesterol e triglicerídeos e aumenta HDL-colesterol e (4) redução da atividade da dessaturase $\Delta 6$, enzima que catalisa a primeira etapa da conversão de ácidos graxos essenciais em prostaglandinas importantes para saúde vascular (BO; PISU, 2008; KUPETSKY-RINCON; UITTO, 2012; MAHFOUZ; KUMMEROW, 1989; MAIER, 2012; RAYSSIGUIER et al., 1991; ROSANOFF; SEELIG, 2004).

A deficiência em magnésio também contribui para o aumento do risco cardiovascular por estar associada à hipertensão arterial sistêmica e disfunção endotelial. Sobre este aspecto, esta deficiência nutricional aumenta a síntese de aldosterona mediada por angiotensinogênio II, produção de tromboxano e de prostaglandinas vasoconstrictoras, resultando em aumento na pressão arterial (ALTURA; ALTURA, 1995; NADLER et al., 1993; GRÖBER et al., 2015).

Estudo em modelo animal de hipomagnesemia mostra comprometimento na função endotelial nestes animais, decorrente da redução na vasodilatação dependente do endotélio associada com concentrações plasmáticas reduzidas de nitrato (PARAVICINI et al., 2009). Assim, Maier (2012) sugere que a manutenção da homeostase do magnésio pode ser útil na prevenção e tratamento da disfunção endotelial, reduzindo o risco de aterosclerose. A figura 04 mostra a influência da deficiência em magnésio em distúrbios metabólicos associados à obesidade.

Figura 04 - Influência da deficiência em magnésio em distúrbios metabólicos associados à obesidade.



Legenda: AKT: Proteína quinase B; Ca: Cálcio; CaSR: Receptor sensível ao cálcio extracelular; CHO: Carboidratos; HMG-CoA redutase: 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase; IRS: Substrato do receptor de insulina; LCAT: Lecitina:colesterol aciltransferase; NMDAR: Receptor N-metil-D-aspartato; PG: Prostaglandinas; PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinase.
Fonte: Adaptado de Barbagallo e Dominguez (2015); Calviello et al. (1994); Cifuentes et al. (2012); Dickens et al. (1992); Gommers et al. (2016); Gröber et al. (2015); Kumar; Shivakumar (1997); Mazur et al. (2007); Morais et al. (2017); Nielsen (2018); Rosanoff e Seelig (2004); Weglicki et al. (1996).

2.4.2 Causas da Deficiência em Zinco na Obesidade

Estudos têm mostrado alterações na homeostase do zinco em indivíduos obesos, caracterizadas por redução nas concentrações plasmáticas ou eritrocitárias desse mineral e aumento no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético desses pacientes (AZAB et al., 2014; BEGIN-HEICK et al., 1985; FERRO et al., 2011; MARREIRO et al., 2002; MARTINS et al., 2014). Essas alterações na homeostase do zinco podem ser decorrentes da compartimentalização desse micronutriente (FOSTER; SAMMAN, 2012).

Diversos mecanismos têm sido propostos na tentativa de explicar a redistribuição do zinco em indivíduos obesos, como a inflamação crônica de baixo grau e o aumento na concentração sérica de glicocorticoides, que parecem induzir a expressão de genes codificantes para a metalotioneína e proteína transportadora de zinco Zip-14. Essas proteínas “sequestram” o zinco plasmático para diversos tecidos, como hepático e adiposo, favorecendo a manifestação de hipozincemia na obesidade (FEITOSA et al., 2012; LIUZZI et al., 2005).

Em revisão de literatura, Martins et al. (2015) evidenciaram que o cortisol, principal glicocorticoide endógeno, pode influenciar, de forma indireta, nas concentrações intracelulares e plasmáticas de zinco na obesidade. Os autores mostraram que o cortisol ativa a via do fator de transcrição regulamentar de metal 1 (MTF-1), que induz a expressão do gene codificante para metalotioneína, aumentando a captação do zinco para o fígado.

Do et al. (2002) analisaram a expressão do gene codificante para metalotioneína no tecido adiposo humano e verificaram concentração elevada do RNAm dessa enzima no tecido de indivíduos obesos em relação aos eutróficos. Além disso, os autores observaram expressão elevada desse gene tanto nos adipócitos maduros, quanto na fração vascular estromal.

Ainda sobre a participação da inflamação na hipozincemia, estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa verificou correlação negativa entre as concentrações séricas do TNF-α e os valores plasmáticos de zinco em mulheres obesas, mostrando a provável influência do processo inflamatório no metabolismo desse mineral nessas pacientes (FEITOSA et al., 2013).

Liuzzi et al. (2005) demonstraram que a IL-6 aumenta a expressão da proteína transportadora de zinco Zip-14 no fígado, que induz acúmulo desse mineral nesse órgão e favorece a hipozincemia, evidenciando o papel da inflamação crônica presente em indivíduos obesos nas alterações da homeostase de zinco observadas nessa doença.

Alguns estudos têm verificado a presença de alterações na expressão de genes codificantes para proteínas transportadoras de zinco em obesos, quando comparados com indivíduos saudáveis. Noh et al. (2014) encontraram expressão reduzida da ZnT-4, ZnT-5, ZnT-9, Zip-1, Zip-4 e Zip-6 e elevada da ZnT-7 nesses pacientes, proteínas que exercem efluxo e influxo do mineral no citoplasma das células, contribuindo para a hipozincemia presente em obesos.

Noh et al. (2014) também mostraram que a inflamação crônica associada à obesidade pode alterar a expressão dos genes codificantes para transportadores de zinco, favorecendo a redistribuição desse mineral. Os autores encontraram, em seu estudo, correlação negativa entre as concentrações séricas da proteína C reativa e a expressão das proteínas ZnT-4, Zip-1 e Zip-6, e entre os valores do TNF-α e ZnT-4 e ZnT-5.

As alterações na homeostase do zinco na obesidade são, portanto, bem estabelecidas, sendo que a presença de grande quantidade desse mineral em diversos tecidos, como no tecido adiposo, se deve, principalmente, à superexpressão de suas proteínas transportadoras, a exemplo da Zip-14 (FOSTER; SAMMAN, 2012; NOH et al., 2014).

- ✓ Influência da Deficiência em Zinco na Resistência à Insulina

A literatura tem evidenciado que a deficiência em zinco parece estar associada à intolerância à glicose causada por prejuízos na secreção e ação da insulina (AHN et al., 2014; ISLAM et al., 2013; VASHUM et al., 2014). Sobre a secreção de insulina pelas células β-pancreáticas, a deficiência neste mineral pode comprometer sua função na formação e cristalização desse hormônio, etapas importantes para sua atividade. É oportuno mencionar que, no interior dos grânulos secretórios presentes nessas células, a insulina sofre um processo de maturação e se agrega com dois íons de zinco para formar o complexo hexamérico $zinco_2$-$insulina_6$,

necessário para secreção desse hormônio (CHIMIENTI, 2013; LI, 2014; OLECHNOWICZ et al., 2018).

A deficiência em zinco contribui para a resistência à ação da insulina por meio de diversos mecanismos moleculares. Esta condição nutricional prejudica a atuação do zinco em estimular a fosforilação da subunidade β do receptor de insulina e ativação das proteínas PI3K e Akt. Assim, a deficiência no mineral reduz o transporte de glicose para o interior das células, favorecendo hiperglicemia (CAPDOR et al., 2013; JANSEN et al., 2012; RANASINGHE et al., 2015; VARDATSIKOS et al., 2013).

Associado a isso, na deficiência em zinco, ocorre ativação da proteína tirosina fosfatase (PTPase) 1B, enzima que regula a ação da insulina por catalisar a desfosforilação da subunidade β do seu receptor. Sobre este fato, vale mencionar que esta enzima apresenta sítios de ligação para o zinco, o qual, quando em concentrações normais, desativa a proteína, aumentando a fosforilação do receptor do hormônio (BELLOMO et al., 2014).

O zinco também inibe a ação da fosfatase homóloga à tensina (PTEN), enzima que promove a desfosforilação do fosfatidilinositol 3,4,5-trifostato (PIP3) e inibe a ativação da proteína da via de sinalização da insulina Akt. Por outro lado, na deficiência nesse mineral, verifica-se ativação da PTEN, inibindo a ação da insulina e comprometendo a translocação do GLUT4 para posterior captação da glicose pelas células (VARDATSIKOS et al., 2013).

A translocação do GLUT-4 para a membrana plasmática também é prejudicada em situação de deficiência em zinco pelo fato desse mineral ser componente estrutural da aminopeptidase responsiva à insulina (IRAP), molécula que parece ser necessária para a manutenção da concentração do GLUT-4 em valores adequados na célula adiposa e muscular (JANSEN; KARGES; RINK, 2009).

Outra consequência da deficiência em zinco refere-se a alterações no metabolismo hepático da glicose, contribuindo para hiperglicemia. Sobre este aspecto, destaca-se que o zinco estimula a fosforilação da enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3) e do fator de transcrição *forkhead box protein* O1 (FOXO1), ação semelhante à da insulina. A fosforilação em resíduos serina de GSK-3 inibe sua ação, favorecendo a desfosforilação e ativação da glicogênio sintase, envolvida na síntese de glicogênio. A fosforilação do FOXO1 induz sua translocação do núcleo para o citoplasma, inibindo sua ação de estimular a expressão de genes gliconeogênicos.

Assim, o zinco induz o armazenamento de glicose na forma de glicogênio e inibe a produção desse monossacarídeo, contribuindo para homeostase glicêmica (WU et al., 2016).

Wu et al. (2016), em seu estudo, demonstraram que o zinco pode aumentar a captação de glicose pelos miócitos por meio da modulação de proteínas da via de sinalização da ação da insulina. Os pesquisadores verificaram que o mineral favoreceu ativação da enzima Akt e translocação do GLUT4, bem como estimulou a fosforilação da proteína GSK-3β, promovendo a captação de glicose e síntese de glicogênio, respectivamente. Portanto, na deficiência em zinco, ocorre comprometimento da ação da insulina, favorecendo a hiperglicemia.

Vale mencionar ainda que a deficiência em zinco parece inibir a transcrição do gene codificante para o receptor de insulina, pois a interação do mineral com sítios de ligação em proteínas dedos de zinco é necessária para ativar a expressão gênica deste receptor. A proteína dedo de zinco 407, em particular, regula a captação da glicose estimulada pela insulina por aumentar os níveis do RNA mensageiro Glut4 e estimular sua transcrição, favorecendo aumento na concentração do GLUT-4 em adipócitos de camundongos (BUCHNER et al., 2015).

- ✓ Influência da Deficiência em Zinco na Inflamação Crônica

A deficiência em zinco contribui para a manifestação da inflamação crônica, e alguns mecanismos têm sido propostos para explicar a participação da hipozincemia no aumento de citocinas pró-inflamatórias. Nesse sentido, em situação de deficiência neste micronutriente, ocorre alterações na expressão dos genes codificantes para o fator de transcrição NF-κB e para citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-6 e IL-1β (OLECHNOWICZ et al., 2018; PRASAD, 2014).

Alguns pesquisadores demonstraram que a produção de IL-1 β, por exemplo, encontra-se aumentada em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) estimuladas por polissacarídeos em adultos deficientes em zinco, quando comparados com indivíduos suficientes em zinco (FOSTER; SAMMAN, 2012; PRASAD et al., 1997).

Além disso, a deficiência em zinco também parece está associada à ativação da via do IKKβ/NF-κB. Sobre este aspecto, destaca-se que a proteína dedo de zinco

A20 atua inibindo esta via (PRASAD, 2014; VON BÜLOW et al., 2007). Prasad et al. (2011) revelaram que o zinco regula a produção de citocinas inflamatórias induzida pelo NF-κB por meio da ativação da A20. Portanto, em situação de deficiência do mineral, ocorre prejuízo na ação desta proteína anti-inflamatória.

A expressão do gene codificante para o receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR-α) também é comprometida na deficiência em zinco. Vale mencionar que este fator de transcrição é conhecido por regular negativamente a via de sinalização do NF-κB. Portanto, essa deficiência nutricional favorece a ação pró-inflamatória do NF-κB por meio da redução da expressão gênica do PPAR- α (BAO et al., 2010; OLECHNOWICZ et al., 2018; PRASAD, 2014).

Shen et al. (2008) verificaram que a deficiência em zinco aumentou a atividade de ligação do NF-κB ao DNA e induziu adesão de monócitos e a expressão dos genes codificantes para E-selectina e cicloxigenase em cultura de células endoteliais. Além disso, foi verificada redução na expressão gênica do PPAR-α nestas células. Dessa forma, a hipozincemia pode contribuir para o desenvolvimento de inflamação crônica.

Alterações na produção de citocinas em indivíduos deficientes em zinco também podem ser decorrentes de desordens no desenvolvimento e função de células do sistema imune. A deficiência em zinco diminui a atividade da timulina sérica, a qual é necessária para a maturação de células T-helper; induz desequilíbrio entre células T-*helper* 1 e T-*helper* 2; bem como diminui o recrutamento de células T-*naive* e a atividade de células natural *killer,* influenciando na produção de citocinas por estas células (BECK et al., 1997; FOSTER; SAMMAN, 2012; PRASAD, 2007; PRASAD, 2014; TAPAZOGLOU et al., 1985).

A deficiência em zinco também influencia nas vias de sinalização das citocinas IL-4 e IL-6 (GAMMOH; RINK, 2017). Gruber et al. (2013) verificaram que esta deficiência reduz a fosforilação do fator de transcrição STAT6 (transdutor de sinal e ativador da transcrição) que está envolvido na sinalização da molécula anti-inflamatória IL-4, bem como ativa STAT3, fator de transcrição que medeia as ações da IL-6, a qual é uma citocina pró-inflamatória. Dessa forma, a deficiência em zinco pode exacerbar a inflamação.

- ✓ Influência da Deficiência em Zinco no Estresse Oxidativo

A deficiência em zinco favorece o desenvolvimento do estresse oxidativo, considerando que ocorre comprometimento do papel antioxidante do mineral. Sobre sua função como nutriente antioxidante, o zinco atua como cofator da enzima superóxido dismutase cobre-zinco, regula o metabolismo da glutationa e a expressão da metalotioneína, compete com o ferro e o cobre na membrana celular e ainda inibe a enzima NADPH-oxidase (FOSTER; SAMMAN, 2010; RUZ et al., 2013; ZHU et al., 2013).

Sobre a ação do zinco no metabolismo da glutationa, este mineral influencia na expressão da enzima glutamato-cisteína ligase envolvida na síntese de glutationa, que atua de forma direta na neutralização de radicais livres e indiretamente como cofator da glutationa peroxidase (FOSTER; SAMMAN, 2010; OTEIZA, 2012). Dessa forma, a deficiência em zinco pode prejudicar a síntese dessa molécula antioxidante.

Em relação à atuação do zinco na expressão da metalotioneína, estudos têm demonstrado que o mineral induz a expressão gênica e atividade desta enzima, a qual constitui excelente neutralizador de radicais hidroxila (BAO et al., 2013; OLECHNOWICZ et al., 2018; ÖZCELIK et al., 2012; PRASAD, 2014). Portanto, a deficiência em zinco exacerba o estresse oxidativo por reduzir a ação da metalotioneína.

Um aspecto importante é que a deficiência em zinco parece estar envolvida na redução da expressão e atividade do fator nuclear eritróide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), fator de transcrição que regula a expressão de genes codificantes para proteínas antioxidantes como glutationa peroxidase e superóxido dismutase, bem como para as enzimas detoxificantes glutationa-S-transferase-1 e hemeoxigenase-1. Dessa forma, a deficiência em zinco reduz a expressão de moléculas antioxidantes, contribuindo para o estresse oxidativo (LI et al., 2014; OLECHNOWICZ et al., 2018; PRASAD, 2014).

Outro mecanismo que explica o papel antioxidante do zinco, diz respeito a sua capacidade de competir com o ferro e o cobre por sítios de ligação na membrana celular. Os íons ferro e cobre podem catalisar a geração de peróxidos lipídicos, sendo que a substituição desses metais por zinco na membrana plasmática pode prevenir a peroxidação lipídica nos pacientes diabéticos. No entanto, em situação de deficiência

em zinco, os íons ferro e cobre catalisam reações de produção dos radicais hidroxila e peróxido de hidrogênio (OLECHNOWICZ et al., 2018; OTEIZA, 2012; PRASAD, 2014).

A literatura tem mostrado que o zinco também regula a produção de radicais livres em células neuronais. Esse mineral é conhecido por inibir o receptor NMDA, responsável pelo transporte de cálcio do meio extracelular para o citosol. Assim, em situação de deficiência de zinco, a ativação deste receptor aumenta a concentração intracelular de cálcio, que, por sua vez, ativa as enzimas NADPH oxidase e óxido nítrico sintase, favorecendo a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (OLECHNOWICZ et al., 2018; OTEIZA, 2012).

- ✓ Influência da Deficiência em Zinco no Risco Cardiovascular

Além da potencialização da inflamação e do estresse oxidativo, a deficiência em zinco parece estar envolvida no processo de aterogênese devido ao comprometimento na disponibilidade de óxido nítrico no endotélio vascular. Sobre este aspecto, destaca-se que a enzima dependente de zinco superóxido dismutase atua na proteção do óxido nítrico celular por meio do controle das concentrações do ânion superóxido (FOSTER; SAMMAN, 2010, 2012).

Por outro lado, na deficiência em zinco, ocorre redução na atividade da superóxido dismutase e o excesso de ânion superóxido reage com óxido nítrico, formando peroxinitrito. Assim, a disponibilidade de óxido nítrico é reduzida no endotélio vascular, comprometendo sua função vasodilatadora, o que aumenta o risco de doenças cardiovasculares (FOSTER; SAMMAN, 2012; THOMAS et al., 2008).

Outro ponto importante é que a deficiência em zinco prejudica o metabolismo hepático de lipídios, favorecendo alterações no perfil lipídico. Estudos mostram a redução na expressão e atividade de enzimas importantes no metabolismo lipídico em situação de deficiência em zinco, a exemplo da SREBP-1c, proteína que regula a transcrição dos genes codificantes para as enzimas acetil CoA carboxilase (ACC1), ácido graxo sintase (FAS) e estearoil-Coa dessaturase-1 (SCD-1), as quais participam da síntese de lipídios no fígado (LI et al., 2013; ZHANG et al., 2017).

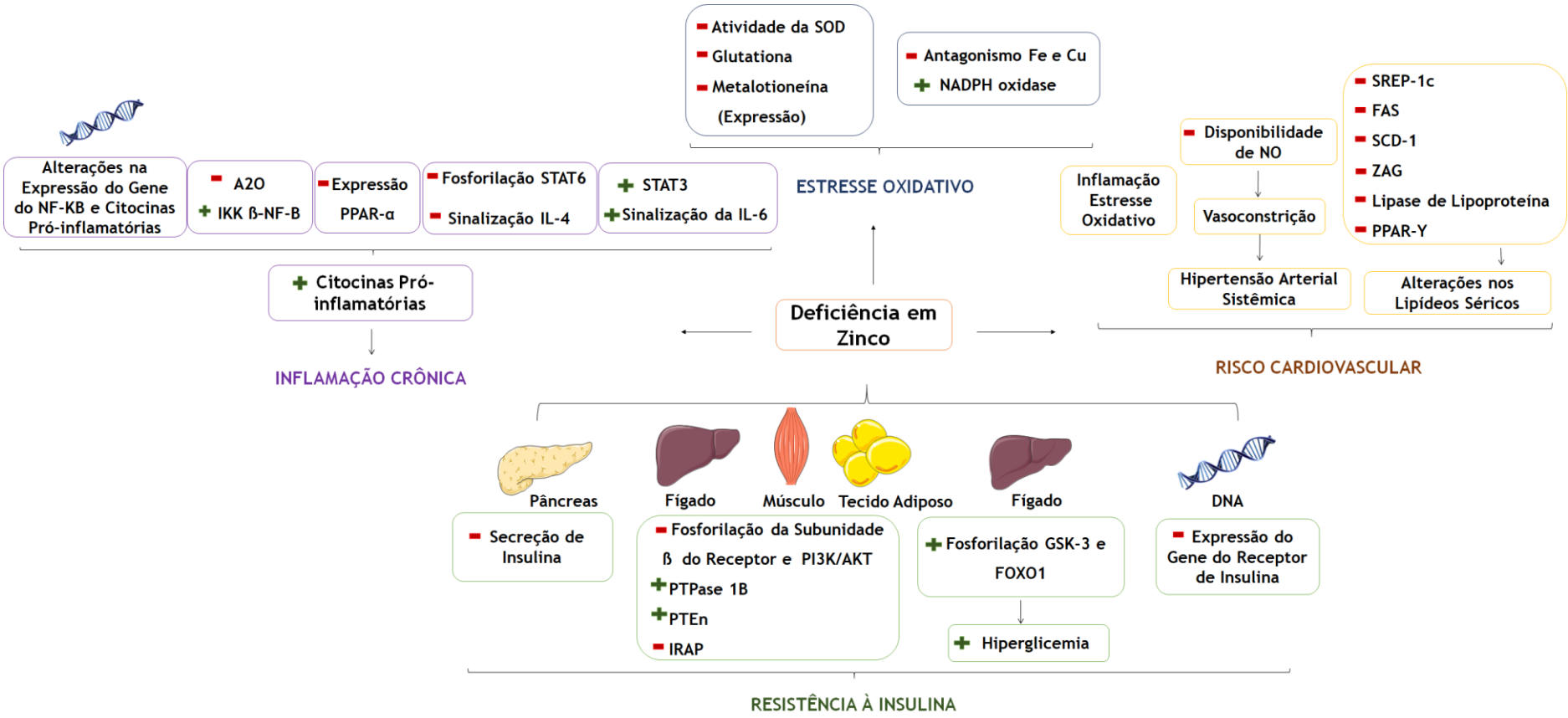
Associado a isso, a deficiência em zinco pode prejudicar a ação da zinco-α2-glicoproteina (ZAG), o que contribui para exacerbar alterações no metabolismo lipídico

e aumentar o risco cardiovascular. A ZAG é uma proteína secretada pelo tecido adiposo, dependente de zinco, que reduz a atividade das enzimas FAS, ACC1 e diacilglicerol aciltransferase 1 (DGAT1) e aumenta a atividade da lipase hormônio sensível, aumentando a lipólise e reduzindo a lipogênese (GARRIDO-SÁNCHEZ et al., 2012; OLECHNOWICZ et al., 2018).

Estudos em modelos animais mostram ainda que a deficiência em zinco parece influenciar na atividade da lipase de lipoproteína, enzima envolvida no catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Assim, os animais deficientes neste mineral apresentaram atividade reduzida da enzima, bem como aumento nas concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total e fração não-HDL (KETTLER et al., 2000; OLECHNOWICZ et al., 2018; SHEN et al., 2007).

A deficiência em zinco parece comprometer ainda a atividade do fator de transcrição PPAR-γ, considerando a existência de domínios de ligação para dedo de zinco C4 na molécula do PPAR. Dessa forma, as funções exercidas pelo PPAR-γ são inibidas, a exemplo da regulação do estoque lipídico, diferenciação de pré-adipócitos e adipogênese, contribuindo, portanto, para alterações no metabolismo lipídico (OLECHNOWICZ et al., 2018; ZHOU et al., 2015). A figura 05 mostra a influência da deficiência em zinco em distúrbios metabólicos associados à obesidade.

Figura 05 - Influência da deficiência em zinco em distúrbios metabólicos associados à obesidade.



Legenda: AKT: Proteína quinase B; Cu: Cobre; FAS: Ácido graxo sintase; Fe: Ferro; FOXO1: *Forkhead box protein* O1; IKKβ: Quinase beta do inibidor do fator nuclear kappa B; IL: Interleucina; IRAP: Aminopeptidase responsiva à insulina; NADPH oxidase: Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase; NF-κB: Fator nuclear kappa B; NO: Óxido Nítrico; PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinase; PPAR-α: Receptor alfa ativado por proliferadores de peroxissomas; PPAR-γ: Receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas; PTEN: Fosfatase homóloga à tensina; PTPase 1B: Proteína tirosina fosfatase 1B; SCD-1: Estearoil-Coa dessaturase-1; SOD: Superóxido dismutase; SREBP-1c: Proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1c; STAT: Transdutor de sinal e ativador da transcrição.
Fonte: Adaptado de Bellomo et al. (2014); Chimienti (2013); Foster e Samman (2010); Foster e Samman (2012); Gammoh e Rink (2017); Garrido-Sánchez et al. (2012); Jansen; Karges; Rink (2009); Li et al. (2013); Olechnowicz et al. (2018); Prasad (2014); Ruz et al. (2013); Vardatsikos et al. (2013); Wu et al. (2016).

2.4.3 Causas da Deficiência em Selênio na Obesidade

Estudos mostram distúrbios no estado nutricional relativo ao selênio em indivíduos obesos, com redução nas suas concentrações sanguíneas, aumento na quantidade excretada e alterações na expressão e atividade de selenoproteínas, enzimas antioxidantes que contém selênio na forma de selenocisteína (ALASFAR et al., 2011; ARNAUD et al., 2006; AZAB et al., 2014; BŁAŻEWICZ et al., 2015; COMINETTI et al., 2012; KIMMONS et al., 2006).

Em pesquisa realizada com mulheres com obesidade mórbida, foi verificado que todas as participantes apresentaram deficiência em selênio plasmático, enquanto que 37% possuíam redução na atividade eritrocitária da glutationa peroxidase (COMINETTI et al., 2012). Alasfar et al. (2011) verificaram concentrações séricas reduzidas deste mineral em mulheres com obesidade mórbida, quando comparadas ao grupo controle (mulheres com IMC <30 kg/m2), evidenciando que o grau de obesidade parece influenciar em biomarcadores do mineral.

Em revisão sistemática, Hosseini; Saedisomeolia; Allman-Farinelli (2017) verificaram que as concentrações séricas de selênio estavam inversamente associadas com a obesidade e massa de gordura corporal. De forma semelhante, Zhong; Lin; Nong (2018) observaram associação negativa entre o selênio sérico e IMC em homens e mulheres adultas, bem como entre os valores séricos do mineral e o percentual de gordura corporal nas mulheres participantes do estudo. Estas pesquisas mostram, portanto, a importância da adiposidade nas concentrações de selênio.

Um possível fator que pode contribuir para a deficiência em selênio na obesidade refere-se à ingestão inadequada de alimentos fontes desse mineral, os quais não fazem parte do hábito alimentar dos indivíduos obesos, caracterizado pela maior ingestão de alimentos fontes de carboidratos e lipídios e reduzido consumo de grãos integrais, castanhas, vísceras e pescados (FERREIRA et al., 2002; POF, 2008-2009).

O estresse oxidativo também pode contribuir para a deficiência em selênio em indivíduos obesos, pois a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio nessa doença requer uma demanda elevada de nutrientes antioxidantes, o que contribui para a redução do mineral no organismo (COMINETTI et al., 2011; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

Ressalta-se ainda que a produção elevada de citocinas pró-inflamatórias, característica da inflamação crônica associada à obesidade, inibe a expressão de selenoproteínas, como a selenoproteína P1, responsável pelo transporte plasmático de selênio. Dessa forma, ocorre redução nas concentrações séricas do oligoelemento pela menor disponibilidade desta selenoproteína, favorecendo a deficiência no mineral (COMINETTI et al., 2011; RAYMAN, 2012).

- ✓ Influência da Deficiência em Selênio em Distúrbios Metabólicos

A deficiência em selênio está associada à presença da resistência à insulina devido ao fato de este mineral exercer efeitos insulinomiméticos no organismo. O selênio estimula a expressão do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon nas células β, favorecendo a ação deste peptídeo na indução da expressão gênica da pró-insulina. Isso ocorre em resposta à ingestão de carboidratos e na regulação da fosforilação de substratos da cascata de sinalização da insulina (BARAKAT; MOUSTAFA; BIKHASIL, 2012). Além disso, esse mineral regula a expressão gênica do fator promotor da insulina 1 e promove a expressão do RNAm da insulina, conforme demonstrado em estudo com cultura de células β pancreáticas de ratos (CAMPBELL et al., 2008).

Estudo realizado em modelos animais evidenciou que o selênio está associado com a melhora da resistência periférica à insulina e maior captação e utilização de glicose pelos adipócitos e hepatócitos. Assim, ressalta-se que a deficiência no mineral compromete o metabolismo glicídico nestas células e contribui para a hiperglicemia (LIZUKA et al., 2010).

A deficiência em selênio constitui fator importante para exacerbar o estresse oxidativo e a inflamação crônica em indivíduos obesos, pois este mineral possui ação antioxidante exercida por meio de selenoproteínas essenciais para o controle do estado redox no organismo, a exemplo da glutationa peroxidase, tioredoxina redutase e selenoproteína P. Estas selenoproteínas atuam reduzindo peróxidos de hidrogênio, hidroperóxidos orgânicos livres, hidroperóxidos fosfolipídicos e peroxinitrito, bem como inibindo a oxidação de proteínas e lipídios (BRENNEISEN; STEINBRENNER; SIES, 2005; COMINETTI et al., 2011; LABUNSKYY; HATFIELD; GLADYSHEV, 2014; WEEKS; HANNA, COOPERSTEIN, 2012).

Pesquisas têm evidenciado associação inversa significativa entre as concentrações plasmáticas de selênio e os níveis de marcadores do estresse oxidativo, como o malondialdeído e o 8-iso-prostaglandina F2α (8-iso-PGF2α) em adultos saudáveis, sugerindo a importância da deficiência nesse mineral no desenvolvimento do distúrbio metabólico (HELMERSSON et al., 2005; GALAN-CHILET et al., 2014).

Vale mencionar que as enzimas glutationa peroxidase 1, 3 e 4 e selenoproteína P são hiperexpressas no tecido adiposo branco e participam no equilíbrio redox intracelular durante a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, demonstrando a relevância bioquímica da ação destas selenoproteínas no controle do estresse oxidativo na obesidade (STEINBRENNER; SPECKMANN; KLOTZ, 2016).

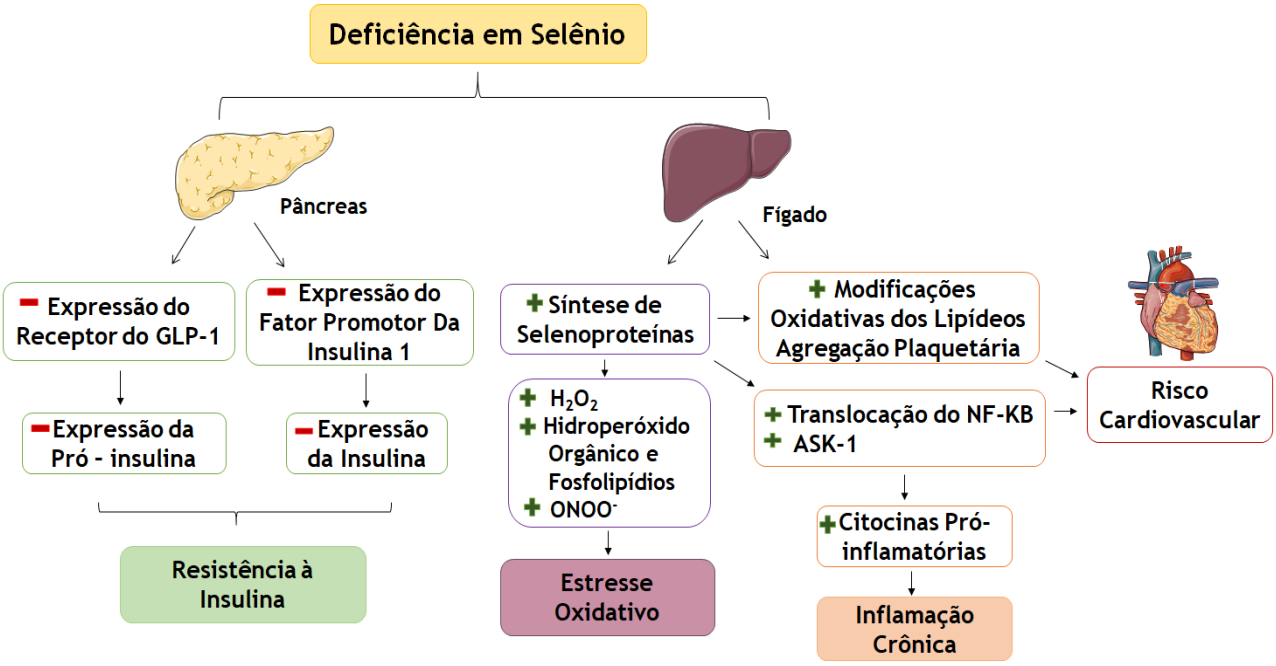
As selenoproteínas com ação antioxidante também regulam a ativação de fatores de transcrição nucleares envolvidos na síntese de moléculas inflamatórias. A glutationa peroxidase e a tioredoxina redutase, em particular, inibem, respectivamente, a translocação do NF-κB para o núcleo e a atividade e expressão da quinase reguladora de sinais apoptóticos 1 (ASK-1), proteína intermediária da via proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). Além disso, o selênio ainda pode exercer efeitos anti-inflamatórios por modular a síntese de eicosanoides pelas enzimas cicloxigenase e lipoxigenase (MATTMILLER; CARLSON; SORDILLO, 2013). Estas ações deste nutriente e das selenoproteínas mostram que a deficiência neste mineral pode contribuir para manifestação da inflamação crônica.

Diversas pesquisas também têm sugerido associação entre a deficiência em selênio e doenças cardiovasculares, principalmente devido às ações das selenoproteínas na prevenção das modificações oxidativas dos lipídios, inibição da agregação plaquetária e redução da inflamação (GHARIPOUR et al., 2017; MUTAKIN et al., 2013; RAYMAN, 2012).

As investigações realizadas nesse sentido mostram impacto da deficiência em selênio na manifestação do risco cardiometabólico. Gharipour et al. (2017), em sua revisão sistemática, evidenciaram que a deficiência no mineral é associada à presença de fatores de risco cardiovascular. Em metanálise realizada por Flores-Mateo et al. (2006), foi demonstrada associação inversa entre as concentrações de selênio e o risco de doença arterial coronariana. Resultados semelhantes foram

encontrados na metanálise conduzida por Zhang et al. (2016). A figura 06 mostra a influência da deficiência em selênio em distúrbios metabólicos associados à obesidade.

Figura 06 - Influência da deficiência em selênio em distúrbios metabólicos associados à obesidade.



Legenda: ASK-1: Quinase reguladora de sinais apoptóticos 1; GLP-1: Peptídeo semelhante ao glucagon 1; H_2O_2: Peróxido de hidrogênio; NF-κB: Fator nuclear kappa B; $ONOO^-$: Peroxinitrito.
Fonte: Adaptado de Barakat; Moustafa; Bikhasil (2012); Brenneisen; Steinbrenner; Sies (2005); Campbell et al. (2008); Labunskyy; Hatfield; Gladyshev (2014).

Diante dos importantes dados constantes na literatura sobre as funções fisiológicas e moleculares exercidas pelos minerais (magnésio, zinco e selênio), em particular aquelas que estão relacionadas com a prevenção e controle de distúrbios metabólicos na obesidade, torna-se evidente a necessidade de esclarecimento sobre a condição nutricional de indivíduos obesos em relação a estes nutrientes, bem como as possíveis repercussões em marcadores clínicos e bioquímicos, tanto em fenótipo metabolicamente saudável quanto em não saudável.

INTERVALO DE PÁGINAS SUPRIMIDAS

p.61-p.223

INTERVALO DE PÁGINAS SUPRIMIDAS

p.61-p.223

INTERVALO DE PÁGINAS SUPRIMIDAS

p.61-p.223

INTERVALO DE PÁGINAS SUPRIMIDAS

p.61-p.223

INTERVALO DE PÁGINAS SUPRIMIDAS

p.61-p.223

INTERVALO DE PÁGINAS SUPRIMIDAS

p.61-p.223