

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO SOBRE A RESISTÊNCIA À  
INSULINA E OS PARÂMETROS GLICÊMICOS: REVISANDO AS  
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

**EFFECT OF ZINC SUPPLEMENTATION ON INSULIN RESISTANCE AND  
GLYCEMIC PARAMETERS: REVIEWING SCIENTIFIC EVIDENCE**

**SUPLEMENTAÇÃO DE ZINCO E RESISTÊNCIA À INSULINA**

Pedro Henrique Miranda Braga<sup>1</sup>, Daniela Canuto Fernandes Almeida<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

<sup>2</sup> Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Docente do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. \*Autor correspondente. E-mail: [daniela.enf@pucgoias.edu.br](mailto:daniela.enf@pucgoias.edu.br).

## RESUMO

A resistência insulínica constitui um desequilíbrio metabólico caracterizado por redução da sensibilidade à insulina nos tecidos adiposo, muscular e hepático, sendo originada por fatores genéticos e ambientais. A suplementação com zinco parece ter efeito promissor sobre a resistência insulínica. Assim, este estudo teve o objetivo de revisar os efeitos da suplementação de zinco sobre a resistência à insulina e os parâmetros glicêmicos e insulinêmicos em indivíduos pré-diabéticos, diabéticos e obesos. As buscas foram realizadas nas bases Pubmed, *Web of Science* e Scopus, nos últimos 20 anos, por meio das palavras-chave: *insulin-resistance*, *zinc supplementation and obesity*, *zinc supplementation and insulin resistance*, *zinc supplementation and prediabetes*, *zinc and insulin resistance*, *zinc*. Realizou-se avaliação crítica dos artigos pela escala Jadad, incluindo-se aqueles com nota igual ou superior a dois. Incluiu-se 16 artigos, nos quais, se observou que a dose variou de 20 mg a 660 mg, com resultados mais efetivos em doses menores ou iguais a 50 mg. A suplementação melhorou a resistência à insulina na maioria dos estudos, independentemente do tempo de duração, sobretudo em indivíduos pré-diabéticos e obesos. Quanto ao efeito da suplementação sobre a glicemia de jejum os resultados não foram conclusivos, visto que, apenas metade dos estudos em diabéticos observaram melhora. O efeito da suplementação nos níveis séricos de HbA1c foi demonstrada em poucos estudos. A melhora nos níveis de insulina basal, foi mais promissora em indivíduos obesos. Deste modo, o zinco mostrou ser uma alternativa terapêutica no manejo da resistência insulínica, mais estudos sejam necessários para definição de dose e tempo de suplementação.

**Termos de indexação:** resistência à insulina, micronutriente, suplementos nutricionais

## **ABSTRACT**

Insulin resistance is a metabolic disorder characterized by a reduction in insulin sensitivity in adipose, muscle and liver tissues, originated from genetic and environmental factors. Zinc supplementation appears to have a promising effect on insulin resistance. Thus, this study aimed to review the effects of zinc supplementation on insulin resistance, as well as on glycemic and insulinemic parameters in pre-diabetic, diabetic and obese individuals. The study were carried out in the Pubmed, Web of Science and Scopus databases, in the last 20 years, using the keywords: insulin-resistance, zinc supplementation obesity, zinc supplementation insulin resistance, zinc supplementation prediabetes, zinc and insulin resistance, zinc. A critical analysis and evaluation of the articles was carried out using the Jadad scale, including those with a score greater than two. Sixteen articles were included, in which it was observed that the dose ranged from 20 mg to 660 mg, with more effective results in doses less than or equal to 50 mg. Zinc supplementation reduced insulin resistance in most studies, regardless of duration, particularly in pre-diabetic and obese patients. The effect of supplementation on fasting blood glucose results were not conclusive, since only half of the studies in diabetics observed improvement. The effect of supplementation on serum HbA1c levels has been demonstrated in a few studies. The improvement in basal insulin levels was more promising in obese people. Zinc proved to be a therapeutic alternative in the management of insulin resistance, although further studies are required to define the doses and duration of supplementation.

**Keywords:** insulin resistance, micronutriente, nutritional supplements

## INTRODUÇÃO

A resistência à insulina, que é capaz de se ligar a receptores de proteínas de membrana e transmitir por meio da célula diversas interações entre outras proteínas e ativá-las, é altamente nociva ao indivíduo, trazendo descompensações metabólicas como, por exemplo, aumento da pressão arterial, aterosclerose e desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>1,2</sup>. Cabe ressaltar que se estima que mais de 80% dos indivíduos diagnosticados DM2 possuem sobrepeso ou obesidade<sup>3</sup>.

Atualmente, há diversos tratamentos para a resistência insulínica, como a redução do tecido adiposo, que é altamente inflamatório e atua na inativação da via da insulina<sup>4</sup> e o exercício físico<sup>5</sup>, entre outros. Além disso, como estratégia terapêutica, a suplementação de minerais que possuem um importante papel na secreção e na sinalização da insulina vem sendo estudada. O principal mineral que parece estar relacionado com a melhora da cascata de ativação desse hormônio é o zinco<sup>6</sup>.

Nesse contexto, em 2018, foi realizado um estudo por Ranasinghe et al<sup>7</sup>, no qual foi avaliada a suplementação de 20 mg de zinco elementar em indivíduos pré-diabéticos, a fim de avaliar os parâmetros glicêmicos e insulinêmicos. Ao final de um ano de intervenção houve melhora significativa em todos os parâmetros analisados como glicemia de jejum, insulina basal, HOMA-IR, dentre outros. Outro estudo elaborado por Marreiro et al<sup>8</sup>, indicou que a suplementação de 30 mg de zinco quelado por quatro semanas em mulheres obesas foi capaz de melhorar de forma significativa a sensibilidade insulínica, por meio dos parâmetros avaliados como HOMA-IR e insulina basal.

Dessa forma, este estudo tem o objetivo de revisar as evidências científicas do efeito da suplementação de zinco sobre a resistência insulínica e os parâmetros glicêmicos e insulinêmicos em curto, médio e longo prazo, em indivíduos pré-diabéticos, diabéticos e obesos.

## **MÉTODOS**

Esta revisão integrativa foi conduzida a partir de buscas nas bases de dados Pubmed, *Web of Science* e Scopus. Utilizou-se as seguintes palavras-chave: *insulin-resistance, zinc supplementation and obesity, zinc supplementation and insulin resistance, zinc supplementation and prediabetes, zinc and insulin resistance, zinc*. A busca bibliográfica foi realizada entre os anos de 2006 e 2022. Além disso, as referências dos artigos selecionados nas bases também foram consultadas, a fim de se ampliar a pesquisa.

Os critérios de elegibilidade que foram considerados para a pesquisa estão mostrados no Quadro 1.

Essa revisão de literatura incluiu ensaios clínicos, publicados em inglês, sem restrição de gênero, idade ou etnia.

A avaliação crítica dos artigos incluiu a aplicação da escala JADDAD, onde os artigos selecionados são classificados em uma escala de 0 a 5. Foram incluídos artigos com nota igual ou superior a dois.

A extração de dados dos artigos selecionados contemplou o ano de publicação, local de realização da pesquisa, tamanho da amostra, sexo e idade da população estudada, dose e duração da suplementação de zinco, grupo

controle ou placebo e métodos de avaliação da resistência insulínica, da sensibilidade à insulina e dos parâmetros glicêmicos. Para avaliação dos efeitos da suplementação de zinco em curto, médio e longo prazo, estabeleceu-se os seguintes critérios: (1) curta duração – estudos com duração de até oito semanas; (2) média duração – estudos com duração maior do que oito semanas e menor ou igual a vinte quatro semanas; e (3) longa duração – estudos com duração superior a vinte quatro semanas.

## **RESULTADOS**

A população total avaliada nos estudos foi de novecentos e setenta e seis indivíduos, com uma faixa etária variando entre seis e oitenta e cinco anos. Foram incluídos dezesseis estudos sendo dois em crianças e adolescentes e quatorze em adultos e idosos. No que tange ao local onde os estudos foram realizados, identificou-se que estes foram conduzidos nos seguintes locais: Irã (n= 8)<sup>9,10,11,12,13,14,15,16</sup>, Bangladesh (n= 1)<sup>17</sup>, Chile (n= 1)<sup>18</sup>, Brasil (n= 1)<sup>8</sup>, Iraque (n= 1)<sup>19</sup>, Sri Lanka (n= 1)<sup>7</sup>, Índia (n= 1)<sup>20</sup>, Singapura (n= 1)<sup>21</sup> e Egito (n=1)<sup>22</sup>. Em relação a condição clínica, dez estudos avaliaram o efeito da suplementação de zinco em indivíduos diabéticos (7 estudos com indivíduos com sobrepeso, 1 estudo com indivíduos obesos e em 2 estudos o IMC não foi referido), dois estudos em indivíduos pré-diabéticos (1 estudo com indivíduos com sobrepeso e o outro estudo não referiu IMC) e quatro estudos em indivíduos com obesidade.

No que tange à dose de zinco utilizada nos estudos observou-se uma grande amplitude, tendo esta variado de 20 mg a 660 mg. Os estudos que

utilizaram doses inferiores ou iguais a 50 mg constataram maiores efeitos positivos decorrentes da suplementação. As formas de suplementação de zinco utilizadas nos estudos foram: sulfato de zinco (n= 7)<sup>9,10,11,16,17,18,20</sup>, gluconato (n= 4)<sup>12,13,14,21</sup>, elementar (n= 4)<sup>7,15,19,22</sup> e quelado (n= 1)<sup>8</sup>.

Quanto à duração da suplementação, observou-se que esta foi bastante variável entre os estudos revisados, apresentando-se de quatro (curta duração) até quarenta e oito semanas (longa duração). No que se refere aos estudos com indivíduos pré-diabéticos observou-se que um estudo foi de média duração, e o outro de longa duração, tendo sido observado melhora no HOMA-IR (n= 2)<sup>7,17</sup>, na glicemia de jejum (n= 2)<sup>7,17</sup> e na insulina basal (n= 2)<sup>7,17</sup>. Os níveis de HbA1c foram avaliados em apenas um estudo, não tendo sido observado melhora. Quanto a duração dos estudos com indivíduos diabéticos, observou-se que nos estudos de curta duração (n= 3)<sup>11,14,19</sup>, houve melhora do HOMA-IR (n= 2)<sup>14,19</sup>, da hemoglobina glicada (n= 2)<sup>14,19</sup>, da glicemia de jejum (n= 1)<sup>14</sup> e da insulina basal (n= 1)<sup>14</sup>. Ainda nessa população, observou-se que sete estudos<sup>9,10,12,13,20,21,22</sup> foram de média duração, tendo estes constatado melhora no HOMA-IR (n= 3)<sup>10,13,22</sup>, na hemoglobina glicada (n= 3)<sup>9,10,20</sup>, na glicemia de jejum (n= 4)<sup>10,13,20,22</sup> e na insulina basal (n= 2)<sup>10,13</sup>. Ressalta-se que em um estudo de média duração houve um aumento do HOMA-IR no grupo placebo e suplementado<sup>12</sup>. No que se refere a duração dos estudos com indivíduos obesos, observou-se que estes foram apenas de curta duração (n= 4)<sup>8,15,16,18</sup>, tendo sido observado melhora do HOMA-IR (n= 3)<sup>8,15,16</sup>, da glicemia de jejum (n= 1)<sup>16</sup> e da insulina basal (n= 3)<sup>8,15,16</sup>. Os efeitos da suplementação de zinco nos níveis de HbA1c não foram avaliados.

Em relação as concentrações séricas de zinco, observou-se um estudo com pré-diabéticos em que estes não eram deficientes em zinco<sup>7</sup>, ao passo que no outro estudo com o mesmo público, os participantes eram deficientes<sup>17</sup> (Quadro 3). No caso de indivíduos diabéticos, quatro estudos não avaliaram a concentração sérica de zinco<sup>11,14,20,21</sup>; em cinco estudos os indivíduos avaliados não eram deficientes<sup>9,10,12,13,19</sup> e em apenas um estudo os participantes tinham níveis séricos de zinco abaixo do normal<sup>22</sup> (Quadro 3). Quanto aos indivíduos obesos, em três estudos os participantes não eram deficientes em zinco<sup>8,15,16</sup> e em apenas um estudo os indivíduos apresentavam deficiência desse mineral<sup>18</sup> (Quadro 4).

Nos estudos com indivíduos pré-diabéticos (n=2)<sup>7,17</sup>, observou-se diminuição significativa do HOMA-IR, do HOMA-β e da glicemia de jejum em ambos os estudos. Em relação aos estudos com indivíduos diabéticos (n=10)<sup>9,10,11,12,13,14,19,20,21,22</sup>, os principais resultados foram a diminuição significativa da HbA1c (n= 5)<sup>9,10,14,19,20</sup>, da glicemia de jejum (n= 5)<sup>10,13,14,20,22</sup> e do HOMA-IR (n= 5)<sup>10,13,14,19,22</sup>. Nos estudos em indivíduos com obesidade (n= 4)<sup>8,15,16,18</sup>, os principais resultados foram a diminuição significativa da insulina basal (n= 3)<sup>8,15,16</sup> e do HOMA IR (n= 3)<sup>8,15,16</sup>.

Quanto aos efeitos adversos, nenhum dos estudos avaliados relatou efeitos decorrentes da suplementação de zinco.

## **DISCUSSÃO**

O zinco é um íon metálico que possui diversos transportadores, como por exemplo, as proteínas ZnT e proteínas ZIP, bem como as metalotioneínas (MT).



Nesse contexto, as ZnT e ZIP estão relacionadas com a família de proteínas transmembranares que controlam o deslocamento do zinco e, por conseguinte, as concentrações deste mineral na célula<sup>23</sup>. Nesse sentido, o zinco está relacionado com a mobilização de transportadores de glicose para a membrana plasmática, com o reconhecimento de sinal extracelular, na fosforilação de proteínas e na regulação de fatores de transcrição, além de estar associado ao metabolismo mediado pela insulina. Dessa forma, o zinco possui uma ação mimética da insulina por meio de sua sinalização. Assim, a partir da inibição da PTP1B, que é um regulador negativo das vias de transdução de sinalização de insulina, o zinco prolonga a ação desse hormônio no receptor, aumentando, por sua vez, a capacidade de modulação do transporte de glicose, síntese de glicogênio, inibição da gliconeogênese, além de regular as principais proteínas que participam da sinalização da insulina<sup>23</sup>.

Cabe ressaltar que o transportador ZIP7 é uma importante proteína que está relacionada com o controle glicêmico no músculo esquelético<sup>24</sup>. É válido lembrar ainda que o músculo esquelético representa uma das maiores concentrações de zinco, comportando mais de 60% de todo o mineral do organismo<sup>25</sup>. Assim, o ZIP7 controla o metabolismo da glicose por meio da fosforilação da proteína quinase B (AKT) e do transportador de glicose 4 (GLUT4), além de inibir a PTP1B. Portanto, os ZIPs possuem um papel fundamental na regulação da homeostase do zinco citosólico e na secreção da insulina<sup>26</sup>.

Nesse caso, quando um indivíduo está obeso e, por consequência, com uma inflamação de baixo grau e crônica, há uma alteração de metalotioneínas e Zips, os quais são responsáveis pela redistribuição do zinco do plasma para o

fígado, para o músculo esquelético e para o tecido adiposo. Por conseguinte, a hipozincemia pode ser frequente nesses indivíduos com obesidade<sup>27</sup>, acarretando consequências no metabolismo da glicose e secreção da insulina, devido a diminuição da expressão do IRS-1 no músculo estriado esquelético, reduzindo a atividade da PI3-quinase e, como resultado, a diminuição da translocação de GLUT4<sup>28</sup>.

Além disso, o tecido adiposo é reconhecido como um órgão endócrino, e não apenas um tecido especializado em armazenar energia em forma de triacilglicerol e proteger outros órgãos de impactos<sup>29</sup>. Por essa razão, o tecido adiposo secreta diversas quimiocinas, como por exemplo a proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1) e a interleucina 8 (IL-8), além das citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), angiotensina e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Dessa forma, o aumento excessivo do tecido adiposo gera um desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, fazendo com que haja uma diminuição na sensibilidade insulínica<sup>30</sup>.

O TNF- $\alpha$  está diretamente relacionado com a resistência insulínica por meio da inibição da fosforilação de tirosina no substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1)<sup>31</sup>. Em um estudo realizado com adipócitos 3T3-L1 sob tratamento de TNF- $\alpha$ , observou-se uma redução dos níveis de GLUT4, IRS-1 e AKT, evidenciando a relação dessa citocina com a diminuição da sensibilidade insulínica<sup>32</sup>.

Do mesmo modo, a IL-6 possui um papel fundamental na resistência insulínica por meio da promoção da fosforilação de resíduos de serina no IRS-1,

além de apresentar níveis aumentados quando exposto em indivíduos com hiperinsulinemia<sup>33</sup>.

No que diz respeito aos indivíduos pré-diabéticos, os estudos observaram uma redução significativa do HOMA-IR, do HOMA- $\beta$  e da glicemia de jejum ( $p < 0,05$ ) em relação ao grupo controle<sup>7,17</sup>. Os autores justificam essa melhora devido a íntima relação do armazenamento da insulina e o transporte de zinco para as células  $\beta$  pancreáticas. Ademais, o zinco tem a capacidade de inibir a fibrillogênese desencadeada pelo polipeptídeo amilóide (hIAPP) da ilhota pancreática, prevenindo, assim, a disfunção das células  $\beta$ . Além disso, os autores relatam que o zinco também tem a função de modular as células  $\alpha$ , inibindo a secreção de glucagon<sup>7</sup>.

Em indivíduos diabéticos, a maior parte dos estudos observou benefícios com a suplementação de zinco, como a diminuição significativa do HOMA-IR, da glicemia de jejum e da HbA1c em relação ao grupo controle ( $p < 0,05$ )<sup>9,10,13,14,19,20,22</sup>. A explicação para a melhora dos parâmetros avaliados se deve à relação direta do zinco na homeostase da glicose, por meio da síntese, do armazenamento e da secreção da insulina<sup>9</sup>

No entanto, o estudo conduzido por Asghari et al. (2019)<sup>12</sup> observou resultados contrários aos relatados nos estudos discutidos acima, tendo sido constatado um aumento significativo da insulina basal concomitante ao aumento significativo do HOMA-IR. Os autores relataram que esse aumento pode ter sido decorrente de variáveis desconhecidas que interferem na resistência à insulina. Contudo, não há menção sobre as variáveis que poderiam de fato ter influenciado os resultados observados. Cabe destacar ainda que os autores apontam como limitações a ampla faixa de variação de idade da amostra e do

IMC. Entretanto, ao se analisar os dados, observa-se que a faixa de variação da idade é pequena e o IMC indica sobrepeso tanto no grupo controle, quanto no grupo suplementado.

Em outro estudo não foram observados efeitos na insulina basal e na glicemia de jejum com a suplementação de zinco, durante três meses, em indivíduos diabéticos. De acordo com os autores, o estudo teve limitações importantes, como a não randomização dos indivíduos de acordo com os níveis séricos de zinco. Outra limitação relevante foi o recrutamento exclusivo de homens, o que, segundo o autor, resultou em conclusões que não podem ser generalizadas para mulheres, nem para indivíduos diabéticos que possuem os níveis de zinco abaixo do ideal<sup>21</sup>.

Importante também destacar que não foram observados efeitos na HbA1c, glicemia de jejum e glicemia pós prandial em um estudo que suplementou os indivíduos diabéticos por seis semanas com uma dose de seiscentos e sessenta miligramas de sulfato de zinco. Estes resultados não foram explicados pelo autor<sup>11</sup>.

Cabe acrescentar que ambos os estudos acima referidos com indivíduos diabéticos utilizaram doses de oito<sup>21</sup> a vinte e duas vezes<sup>11</sup> maior do que as quantidades usadas nos demais estudos. É importante destacar que altas doses de zinco podem gerar deficiência de cobre e, por sua vez, interferir no metabolismo e desenvolvimento de doenças<sup>34</sup>. Outra discussão importante, é o fato de que a ingestão máxima tolerável para adultos é de quarenta miligramas, e que doses maiores podem gerar prejuízos à saúde<sup>35</sup>. Nesse sentido, os dois estudos citados utilizaram uma dose 600% e 1650% maior que a ingestão

máxima tolerável para adultos, respectivamente, doses que não podem ser prescritas pelo profissional nutricionista.

Uma metanálise observou que baixos níveis séricos de zinco estão associados a um pior controle glicêmico em pacientes diabéticos<sup>36</sup>. Também foi demonstrada uma associação entre baixos níveis de zinco sérico e resistência insulínica em mulheres pré-diabéticas<sup>37</sup>. Além disso, foi observado que indivíduos diabéticos possuem menores níveis de zinco sérico<sup>38</sup>, o que estaria associado a uma má absorção e uma maior excreção do mineral<sup>39</sup>.

No que tange aos estudos envolvendo indivíduos obesos, foi constatada uma redução significativa do HOMA-IR, da insulina basal e um aumento do zinco sérico ( $p < 0,05$ ) comparado ao grupo controle. Nesse sentido, um estudo realizado por Fan, Zhang e Bu (2017)<sup>40</sup>, demonstrou que indivíduos com sobrepeso e com obesidade apresentam uma diminuição das concentrações de zinco e que baixas quantidades de zinco sérico estão relacionadas com o aumento de gordura abdominal, ao passo que, a perda de peso concomitante à diminuição do índice de massa corporal (IMC) gera um aumento dos níveis plasmáticos de zinco<sup>41</sup>. Ademais, altas concentrações de glicose são um gatilho para a liberação de citocinas que gradualmente vão destruindo as células  $\beta$  e inibindo a sinalização insulínica. Nessa perspectiva, o zinco tem o papel de regulação dessas citocinas e no aumento da sinalização da insulina<sup>42</sup>

Por outro lado, no estudo realizado por Garcia et al (2005)<sup>18</sup>, não se observou melhora nos parâmetros avaliados, como na insulina basal e na glicemia de jejum. O estudo foi conduzido com adultos jovens e obesos que apresentavam baixos níveis séricos de zinco. Entretanto, há que se pontuar as limitações envolvendo o tamanho da amostra e a restrição de gênero.

Interessante notar que o estudo realizado por Marreiro et al (2006)<sup>8</sup> com mulheres obesas sendo suplementadas com uma dose três vezes menor de zinco observou efeito na insulina basal e no HOMA-IR.

## **CONCLUSÃO**

A suplementação de zinco acarretou melhora na resistência à insulina na maioria dos estudos, independente do tempo de duração, sobretudo em indivíduos pré-diabéticos e obesos. Quanto ao efeito da suplementação sobre a glicemia de jejum os resultados não foram conclusivos, visto que, para os estudos com indivíduos diabéticos a melhora foi observada em apenas metade dos estudos revisados. No que tange aos indivíduos pré-diabéticos, a suplementação com o zinco melhorou a glicemia de jejum nos estudos revisados, embora sejam necessários mais estudos para avaliar o efeito para esse público. A melhora nos níveis séricos de HbA1c após a suplementação de zinco foi demonstrada em poucos estudos. No caso dos efeitos nos níveis de insulina basal, estes foram mais promissores nos estudos que avaliaram a suplementação em indivíduos obesos.

Em relação à dose, observou-se, a partir da revisão, que a suplementação de zinco em doses iguais ou inferiores a 50 mg apresentou melhores efeitos do que doses elevadas. Dessa forma, o zinco mostrou ser uma boa alternativa terapêutica no manejo da resistência insulínica, embora haja a necessidade de mais estudos para melhor definição da dose e tempo de suplementação.

## REFERÊNCIAS

1. Carvalho EA de A, Simão MTJ, Fonseca MC, Andrade RG de, Ferreira MSG, Silva AF, et al. Obesity: epidemiological aspects and prevention. *Revista Médica de Minas Gerais* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 17];23(1):74–82. DOI: <http://www.dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20130012>
2. Lebovitz H. Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* [Internet]. 2001 Nov 23 [cited 2022 Nov 17];109(Suppl 2):S135–48. DOI: 10.1055/s-2001-18576
3. Escobar F de A. Relação entre Obesidade e Diabete Mellitus Tipo II em Adultos. *Cadernos UniFOA* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 7];4(11):69–72. DOI: <https://doi.org/10.47385/cadunifoa.v4.n11.1004>.
4. Oh DY, Olefsky JM. G protein-coupled receptors as targets for anti-diabetic therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2016[cited 2022 Nov 17];15(3):161–72. DOI: 10.1038/nrd.2015.4
5. Nery C, Moraes SRAD, Novaes KA, Bezerra MA, Silveira PVDC, Lemos A. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Brazilian Journal of Physical Therapy* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 17];21(6):400–15. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.06.004

6. Wang X, Wu W, Zheng W, Fang X, Chen L, Rink L, et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 17];110(1):76–90. DOI: 10.1093/ajcn/nqz041
7. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappatthy P, Katulanda P, Jayawardena R, Constantine GR. Zinc supplementation in prediabetes: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Diabetes* [Internet]. 2018[cited 2022 Nov 7];10(5):386–97. DOI: 10.1111/1753-0407.12621
8. Marreiro D do N, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SMF. Effect of Zinc Supplementation on Serum Leptin Levels and Insulin Resistance of Obese Women. *Biological Trace Element Research* [Internet]. 2006 [cited 2022 Nov 7];112(2):109–18. DOI: 10.1385/bter:112:2:109
9. Parham M, Amini M, Aminorroaya A, Heidarian E. Effect of Zinc Supplementation on Microalbuminuria in Patients With Type 2 Diabetes: A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *The Review of Diabetic Studies* [Internet]. 2008 [cited 2022 Nov 7];5(2):102–9. DOI: 10.1900/RDS.2008.5.102
10. Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in



patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair and Regeneration* [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 7];25(3):512–20. DOI: 10.1111/wrr.12537

11. Afkhami-Ardekani M, Karimi M, Mohammadi SM, Nourani F. Effect of zinc sulfate supplementation on lipid and glucose in type 2 diabetic patients. *Pak J Nutr* [Internet]. 2008 [cited 2022 Nov 7];7:550–553. doi: 10.3923/pjn.2008.550.553.

12. Asghari S, Hosseinzadeh-Attar MJ, Alipoor E, Sehat M, Mohajeri-Tehrani MR. Effects of zinc supplementation on serum adiponectin concentration and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* [Internet]. 2019[cited 2022 Nov 7];55:20–5. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.05.007

13. Naghizadeh S, Kheirouri S, Ojaghi H, Jafari Kaffash A. Zinc supplementation attenuate diabetic indices in patients with diabetic retinopathy. *Progr Nutr* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 7];20 (Suppl 2):S263–S269. DOI: <https://doi.org/10.23751/pn.v20i2-S.5572>

14. Nazem MR, Asadi M, Jabbari N, Allameh A. Effects of zinc supplementation on superoxide dismutase activity and gene expression, and metabolic parameters in overweight type 2 diabetes patients: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Biochemistry* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 7];69:15–20. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.05.008

15. Payahoo L, Ostadrahimi A, Mobasseri M, Bishak YK, Jafarabadi MA. Effects of zinc supplementation on serum leptin level and insulin sensitivity in obese people. *Trace Elements and Electrolytes* [Internet]. 2013 [citado 13 dez 2022]. DOI: <https://doi.org/10.5414/tex01307>

16. Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Tavakoli N, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *HORMONES* [Internet]. 2009[cited 2022 Nov 18];8(4):279–85. DOI: 10.14310/horm.2002.1244

17. Islam MR, Attia J, Ali L, McEvoy M, Selim S, Sibbritt D, et al. Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: A double blind randomized placebo controlled pilot study. *Diabetes Research and Clinical Practice* [Internet]. 2016[cited 2022 Nov 7];115:39–46. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.03.010

18. Gómez-García A, Hernández-Salazar E, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Efecto de la administración oral de zinc sobre sensibilidad a la insulina y niveles séricos de leptina y andrógenos en hombres con obesidad. *Revista médica de Chile* [Internet]. 2006[cited 2022 Nov 18];134(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006000300002>

19. Witwit GT, Ali BM, Alsaffar Y, Ghazala AD. Effect of Zinc Supplementation on Insulin Resistance, Lipid Profile, BMI in Type II Diabetic Patients. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov. 18];15(3):1487-93. DOI: <https://doi.org/10.37506/ijfmt.v15i3.15514>
20. Khan MI, Siddique KU, Ashfaq F, Ali W, Reddy HD, Mishra A. Effect of high-dose zinc supplementation with oral hypoglycemic agents on glycemic control and inflammation in type-2 diabetic nephropathy patients. J Nat Sci Biol Med. 2013 Jul;4(2):336-40. DOI: 10.4103/0976-9668.117002
21. Seet RCS, Lee C-YJ, Lim ECH, Quek AML, Huang H, Huang SH, et al. Oral zinc supplementation does not improve oxidative stress or vascular function in patients with type 2 diabetes with normal zinc levels. Atherosclerosis [Internet]. 2011[cited 2022 Nov 7];219(1):231–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.097
22. Matter RM, Elbarbary NS, Ismail EAR, Darwish YW, Nada AS, Banoub VP. Zinc supplementation improves glucose homeostasis in patients with  $\beta$ -thalassemia major complicated with diabetes mellitus: A randomized controlled trial. Nutrition [Internet]. 2020[cited 2022 Nov 7];73:110702. DOI: 10.1016/j.nut.2019.110702
23. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S. Zinc transporters and insulin resistance: therapeutic implications for type 2 diabetes and metabolic disease.

Journal of Biomedical Science [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 7];24(1). DOI: 10.1186/s12929-017-0394-0

24. Myers SA, Nield A, Chew G-S, Myers MA. The Zinc Transporter, Slc39a7 (Zip7) Is Implicated in Glycaemic Control in Skeletal Muscle Cells. Bardoni B, editor. PLoS ONE [Internet]. 2013[cited 2022 Nov 7];8(11):e79316. DOI: 10.1371/journal.pone.0079316

25. Mafra D, Cozzolino SMF. Importância do zinco na nutrição humana. Revista de Nutrição [Internet]. 2004 [cited 2022 Nov 21];17(1):79–87. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000100009>

26. Liu Y, Batchuluun B, Ho L, Zhu D, Prentice KJ, Bhattacharjee A, et al. Characterization of Zinc Influx Transporters (ZIPs) in Pancreatic  $\beta$  Cells. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 2015[cited 2022 Nov 7];290(30):18757–69. DOI: 10.1074/jbc.M115.640524

27. Cruz KJC, Morais JBS, de Oliveira ARS, Severo JS, Marreiro D do N. The Effect of Zinc Supplementation on Insulin Resistance in Obese Subjects: a Systematic Review. Biological Trace Element Research [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 7];176(2):239–43. DOI: 10.1007/s12011-016-0835-8

28. Kim J, Lee S. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and metabolic risk factors in obese Korean women. *Nutrition Research and Practice* [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 21];6(3):221. DOI: 10.4162/nrp.2012.6.3.221
29. Farhad Rezaee, Monireh Dashty Rahmatabady. Role of Adipose Tissue in Metabolic System Disorders [Internet]. *Journal of Diabetes & Metabolism*; 2013 [cited 2022 Nov 7]. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2155-6156.S13-008>
30. Khodabandehloo H, Gorgani-Firuzjaee S, Panahi G, Meshkani R. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. *Translational Research* [Internet]. 2016 [cited 2022 Nov 6];167(1):228–56. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.011
31. Peraldi P, Hotamisligil GS, Buurman WA, White MF, Spiegelman BM. Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  Inhibits Insulin Signaling through Stimulation of the p55 TNF Receptor and Activation of Sphingomyelinase. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 1996[cited 2022 Nov 6];271(22):13018–22. DOI: 10.1074/jbc.271.22.13018
32. Ruan H, Hacoen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Suppresses Adipocyte-Specific Genes and Activates Expression of Preadipocyte Genes in 3T3-L1 Adipocytes. *Diabetes* [Internet]. 2002[cited 2022 Nov 6];51(5):1319–36. DOI: 10.2337/diabetes.51.5.1319

33. Ruge T, Lockton JA, Renstrom F, Lystig T, Sukonina V, Svensson MK, et al. Acute hyperinsulinemia raises plasma interleukin-6 in both nondiabetic and type 2 diabetes mellitus subjects, and this effect is inversely associated with body mass index. *Metabolism* [Internet]. 2009[cited 2022 Nov 6];58(6):860–6. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.02.010

34. Hoffman HN, Phyliky RL, Fleming CRichard. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology* [Internet]. 1988 [cited 2022 Nov 7];94(2):508–12. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90445-3

35. Padovani RM, Amaya-Farfán J, Colugnati FAB, Domene SMÁ. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Revista de Nutrição* [Internet]. 2006[cited 2022 Nov 7];19(6):741–60. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000600010>

36. Bandeira V da S, Pires LV, Hashimoto LL, Alencar LL de, Almondes KGS, Lottenberg SA, et al. Association of reduced zinc status with poor glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 6];44:132–6. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.07.004

37. Skalnaya MG, Skalny AV, Serebryansky EP, Yurasov VV, Skalnaya AA, Tinkov AA. ICP-DRC-MS analysis of serum essential and toxic element levels in postmenopausal prediabetic women in relation to glycemic control markers.

Journal of Trace Elements in Medicine and Biology [Internet]. 2018[cited 2022 Nov 6];50:430–4. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.09.008

38. Walter RM, Uriu-Hare JY, Katherine Lewis Olin, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, et al. Copper, Zinc, Manganese, and Magnesium Status and Complications of Diabetes Mellitus. Diabetes Care [Internet]. 1991 [cited 2022 Nov 7];14(11):1050–6. DOI: 10.2337/diacare.14.11.1050.

39. Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, McClain CJ. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. The American Journal of Medicine [Internet]. 1983[cited 2022 Nov 7];75(2):273–7. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91205-6

40. Fan Y, Zhang C, Bu J. Relationship between Selected Serum Metallic Elements and Obesity in Children and Adolescent in the U.S. Nutrients [Internet]. 2017[cited 2022 Nov 7];9(2):104. DOI: 10.3390/nu9020104

41. Voruganti VS, Cai G, Klohe DM, Jordan KC, Lane MA, Freeland-Graves JH. Short-term weight loss in overweight/obese low-income women improves plasma zinc and metabolic syndrome risk factors. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology [Internet]. 2010[cited 2022 Nov 7];24(4):271–6. DOI: 10.1016/j.jtemb.2010.05.001

42. Chausmer AB. Zinc, Insulin and Diabetes. *Journal of the American College of Nutrition* [Internet]. 1998 [cited 2022 Nov 7];17(2):109–15. DOI: 10.1080/07315724.1998.10718735



**Quadro 1.** Critérios de elegibilidade para inclusão dos artigos na revisão

População	Indivíduos em todas as faixas etárias que apresentem obesidade, pré-diabetes e diabetes.
Intervenção	Suplementação com zinco elementar ou quelada
Comparação	Placebo controlado
Desfechos	Melhora da resistência à insulina e sensibilidade à insulina (HOMA-IR, HOMA-B, QUICKI) e parâmetros do metabolismo glicídico (glicemia de jejum, insulina basal e HbA1c)
Tipos de estudos	Ensaio clínico randomizado

**Quadro 2.** Resumo dos estudos selecionados para a revisão

Estudo	Caracterização da população	Intervenção	Desfechos avaliados	Resultados principais	Critérios de exclusão
<i>Estudos com indivíduos pré-diabéticos</i>					
ISLAM et al., 2016  RANDOMIZADO  ESCALA JADAD: 5	N = 55 Idade: 30 a 65 anos Critérios de inclusão: idade entre 30 a 65 anos e a confirmação diagnóstica de pré-diabetes (glicemia de jejum de 100 a 126 mg/dL)	- Dose: 30 mg de sulfato de zinco - Duração: 6 meses  Curta duração	(1) Glicemia de jejum (2) Zinco sérico (3) Insulina basal (4) Hemoglobina glicada (5) Perfil lipídico (6) PCR	- Houve diminuição significativa na glicemia de jejum (P<0,001) - Houve diminuição significativa no HOMA-β (P<0,001) - Houve diminuição significativa no HOMA-IR (P=0,002) - Houve diminuição significativa na Sensibilidade insulínica (P= 0,012)	-Participantes diabéticos, gestantes, obesidade mórbida, insuficiência renal, doença cardiovascular, disfunção tireoidiana, doença no fígado ou qualquer outra doença crônica, doença psíquica, doenças gastrointestinais, utilização de medicamentos que podem interferir a suplementação do sulfato de zinco tal qual diuréticos, vitaminas e minerais
RANASINGHE et al. (2018)	N = 200 Idade: entre 18 e 70 anos	- Dose: 20 mg de zinco elementar, 1x/dia	(1) Glicemia de jejum (2) TOTG (3) colesterol total	-Houve diminuição significativa no Teste	-Estar suplementando

<p>RANDOMIZADO</p> <p>ESCALA JADAD: 4</p>	<p>Critérios de inclusão: confirmação da presença de pré-diabetes</p>	<p>(antes do café da manhã)</p> <p>- Duração: 12 meses</p> <p>Longa duração</p>	<p>(4) Perfil lipídico (LDLc, HDLc e TG)</p> <p>(5) insulina basal</p> <p>(6) resistência à insulina (HOMA-β e HOMA-IR)</p>	<p>Oral de Intolerância à Glicose</p> <p>- Houve diminuição significativa no HOMA-IR</p> <p>- Houve diminuição significativa no HOMA-β</p> <p>- Houve diminuição significativa no Glicemia de jejum</p> <p>*Os valores de P não foram apresentados na tabela</p>	<p>algun mineral ou vitamina</p> <p>-Estar utilizando alguma medicação para perda de peso ou dieta personalizada</p> <p>-Histórico de diabetes ou alguma doença metabólica</p> <p>-Apresentar doença aguda ou não tratada que requer tratamento</p> <p>-Função renal e hepática prejudicada</p>
<p>Estudos com indivíduos com DM2</p>					
<p>AFKHAMI – ARDEKANI et al. (2008)</p> <p>RANDOMIZADO</p> <p>ESCALA JADAD: 2</p>	<p>N=40</p> <p>Idade: 45 a 60 anos</p> <p>Critérios de inclusão: Possuir diabetes melitus tipo 2, pacientes com dosagem fixa de medicamentos nos últimos 6 meses, peso corporal nos últimos 3 meses, sem tomar vitaminas ou suplementos minerais nos 2 meses anteriores e</p>	<p>- Dose: 660mg de sulfato de zinco, 1x/dia</p> <p>- Duração: 6 semanas</p> <p>Curta duração</p>	<p>(1) Glicose pós prandial</p> <p>(2) Glicemia de jejum</p> <p>(3) HbA1c</p> <p>(4) Perfil lipídico</p>	<p>-Houve diminuição significativa de LDLc (P=0,01)</p> <p>-Houve diminuição significativa de TG (P=0,005)</p> <p>*Não houve diminuição significativa de glicemia de jejum, HbA1c e glicemia pós prandial</p>	

	sem envolvimento clínico de rim, coração e pulmão.				
WITWIT et al. (2021) RANDOMIZADO ESCALA DE JADAD: 5	N = 50 Idade: 25 a 62 anos Critérios de inclusão: indivíduos diabéticos com menos de 5 anos de diagnóstico	Dose: 50mg de zinco elementar, 1x/dia Duração: 6 semanas  Curta duração	(1) Glicemia de jejum (2) Insulina basal (3) HbA1c (4) HOMA-IR (5) Zinco sérico (6) Perfil lipídico	Diminuição do HOMA-IR (P=0,004) Diminuição HbA1c (P=0,001)	Critérios de exclusão: estar suplementando zinco; ter doença renal, gastrointestinal ou fígado; estar em uso de diurético; estar em uso de medicamentos para diminuição de colesterol; tabagistas; grávidas e lactantes
NAZEM et al. (2019) RANDOMIZADO ESCALA DE JADAD: 5	N = 70 Idade: 40 a 65 anos Critérios de inclusão: obesos (IMC = 25-30kg/m <sup>2</sup> ) diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 segundo a Associação Americana de Diabetes (Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl e HbA1c ≥ 7%)	Dose: 50mg de gluconato de zinco, 1x/dia Duração: 8 semanas  Curta duração	(1) Glicemia de jejum (2) Insulina basal (3) HbA1c (4) HOMA-IR (5) Perfil lipídico	Diminuição da glicemia de jejum (P<0,001) Diminuição da insulina basal (P=0,02) Diminuição da HbA1c (P<0,001) Diminuição do HOMA-IR (P<0,001) Diminuição triglicérides (P=0,01) Diminuição colesterol total (P=0,04) Diminuição LDLc (P=0,01)	Os critérios de exclusão foram indivíduos tabagistas; histórico de câncer; doenças gastrointestinais e na tireoide; estar ingerindo suplementos que contenham zinco dois meses antes do estudo

				Aumento HDLc (P<0,001)	
MOMEN-HERAVI et al. (2017)  RANDOMIZADO  ESCALA JADAD: 5	N= 60 Idade: 40 a 85 anos Critérios de inclusão: indivíduos com grau 3 de úlcera do pé diabético de acordo com os critérios "Wagner-Meggitt" de 40 a 85 anos	- Dose: 50mg de sulfato de zinco, 1x/dia - Duração: 12 semanas  Média duração	(1) HOMA IR (2) HOMA B (3) QUICK (4) HbA1c (5) Perfil Lipídico (6) PCR	-Houve aumento significativo de zinco sérico (P<0,001) -Diminuição do cumprimento da úlcera (P=0,02) -Diminuição da largura da úlcera (P=0,02) -Diminuição significativa na glicemia de jejum (P=0,02) -Diminuição da insulina basal (P=0,009) -Diminuição do HOMA IR (P=0,007) -Diminuição do HOMA B (P=0,03) -Diminuição do QUICKI (P=0,04) -Diminuição da HbA1c (P=0,01) -Aumento do HDLc (P=0,01)	Pacientes grávidas e em tempo de amamentação, participantes que consumiram suplementos de zinco nos últimos 3 meses, mudança em consumindo medicamentos ao longo do estudo e pacientes com histórico de doenças que influenciar o desenvolvimento da úlcera do pé diabético, incluindo trauma crônico, foram excluídos.
PARHAM et al. (2008)  RANDOMIZADO  ESCALA JADAD: 5	N=42 Idade: 40 a 65 anos Critérios de inclusão: Possuir DM2 e ter microalbuminúria;	- Dose: 30mg de sulfato de zinco, 1x/dia - Duração: 3 meses  Média duração	(1) Glicemia de jejum (2) HbA1c	-Houve redução significativa de HbA1c	-Ter usado algum tipo de suplementação 1 mês antes do estudo, gestante,

	possui valores normais de creatinina			*Os valores de P não foram apresentados na tabela  Não houve redução significativa na glicemia de jejum	infecção no trato urinário, necessidade de mudança de medicação, complicações medicamentosas,
KHAN et al. (2013)  RANDOMIZADO  ESCALA JADAD: 2	N= 44 Idade: 40 a 69 Critérios de inclusão: pacientes diabéticos com nefropatia	- Dose: 50mg de sulfato de zinco, 1x/dia - Duração: 12 semanas  Média duração	(1) Glicemia de jejum (2) Glicemia pós prandial (3) HbA1c (4) Triglicérides (5) HDLc (6) PCR	Diminuição da glicemia de jejum (P<0,001) Diminuição da glicemia pós prandial (P<0,001) Diminuição da HbA1c (P<0,001) Diminuição triglicérides (P=0,002) Diminuição da HDLc (P<0,001) Diminuição PCR (P<0,001)	Pacientes com doenças agudas simultâneas, incluindo doenças infecciosas, malignidade e doenças imunológicas ativas, histórico médico de doenças cardiovasculares clínicas, tuberculose, gravidez, lactação, uso de corticosteroides ou outros medicamentos como estatinas, ou vitaminas ou suplementos minerais nos últimos 3 meses, hipertensão não controlada grave (>

					160/100 mmHg) ou insuficiência renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dL) e o histórico de tabagismo foram excluídos do estudo.
SEET (2011)  RANDOMIZADO  ESCALA JADAD: 2	N=40 Idade: acima de 21 anos Critérios de inclusão: Indivíduos com 21 anos ou mais que atendiam aos critérios da American Diabetes Association para o diagnóstico de diabetes mellitus (glicose plasmática em jejum $\geq 7,0$ mmol/L ou plasma glicose $\geq 11.1$ mmol/L após o teste de tolerância à glicose por 75 g de 75 g)	- Dose: 240mg de gluconato de zinco, 1x/dia - Duração: 3 meses  Média duração	(1) Insulina basal (2) Glicemia de jejum (3) PCR (4) LDL	*Não houve nenhum resultado significativo	Excluímos aqueles que consumiram sobre o contador ou medicamentos prescritos, suplementos de vitamina/mineral ou remédios tradicionais chineses, sofreram infecção aguda menos que 30 dias antes do início do estudo, haviam sido diagnosticados com doenças neuropsiquiátricas ativas ou doenças hematológicas, tinham hemoglobina menor que 10 g/dl, tinha

					uso anterior de narcóticos ou ingestão regular de álcool superior a 14 unidades por semana
ASGHARI et al. (2019) RANDOMIZADO ESCALA JADAD: 4	N = 60 Idade: 30 a 60 anos Critérios de inclusão: Pacientes com diabetes, idade de 30 a 60 anos e utilização estável de medicamentos nos últimos 3 meses	- Dose: 30mg de gluconato de zinco, 1x/dia - Duração: 12 semanas  Média duração	(1) Adiponectina (2) Zinco sérico (3) Glicemia de jejum (4) Perfil lipídico (5) Insulina basal (6) HOMA IR (7) HbA1c	- Aumento do zinco sérico (P<0,001) -Aumento da adiponectina sérica (P = 0,006) -Aumento HDL (P=0,039) - Aumento insulina basal e HOMA-IR significativo nos dois grupos em comparação com o baseline	Os critérios de para exclusão de indivíduos foram gravidez, lactante e mulheres em pós menopausa; tratamento com insulina, tabagismo, pacientes com história de insuficiência renal aguda ou crônica, doenças cardiovasculares, disfunção da tireoide, doenças gastrointestinais e hepáticas, câncer, cirurgia recente e infecções agudas, pessoas que recebem suplementos de



					elementos de rastreamento no três meses anteriores, ou medicamentos que podem afetar o peso corporal ou interferir no metabolismo de zinco, como contraceptivos orais, antidepressivos e anti-psicóticos, hormônios, glicocorticóides, diuréticos e antibióticos.
MATTER et al. (2019)  RANDOMIZADO  ESCALA JADAD: 5	N=80 Idade: 10 a 18 anos Critérios de inclusão: Os critérios de inclusão foram indivíduos diabéticos, em uso de insulina e diagnosticado com beta-talassemia. O DM foi diagnosticado de acordo com os critérios da American Diabetes Association	Dose: 40 mg, 1x/dia Duração: 12 semanas  Média duração	(1) Glicemia de jejum (2) HOMA IR (3) Peptídeo C (4) Zinco sérico (5) Albumina na urina	-Diminuição glicemia de jejum (P<0,001) -Diminuição HOMA-IR (P=0,029) -Aumento zinco sérico (P<0,001) -Aumento do peptídeo c (P= 0,002)	Os critérios de exclusão incluíram outras hemoglobinopatias como talassemia alfa ou falcional Pacientes de talassemia, outros distúrbios que podem afetar a homeostase da glicose em vez de $\beta$ -TM,

					doença auto-imune, doenças de colágeno, hipo- ou hiper-tireoidismo, infecções, tumores ou aqueles que estavam tomando vitaminas ou suplementos alimentares um mês antes de estudar e participar de um Estudo anterior de medicamentos para investigação dentro de três meses antes da triagem foram excluídos
NAGHIZADEH et al. (2018)  RANDOMIZADO  ESCALA DE JADDAD: 5	N = 45 (20 homens e 25 mulheres) Idade: 40 a 70 anos Critérios de inclusão: idade entre 40 e 70 anos e ter retinopatia diabética não proliferativa	Dose: 40 mg de gluconato de zinco, 1x/dia Duração: 3 meses  Média duração	(1) Insulina basal (2) Glicemia de jejum (3) HOMA IR (4) HbA1c (5) Zinco sérico	- Diminuição da insulina basal (P = 0,008) - Diminuição da glicemia de jejum (P = 0,011) - Aumento do zinco sérico (P = 0,004) - Diminuição do HOMA-IR (P = 0,002)  *Não houve diminuição significativa da HbA1c	Os critérios de exclusão foram indivíduos que continham doenças cardiovasculares, doenças renais ou do fígado; utilizando drogas que alteram o metabolismo da insulina; grávidas; lactantes; estar tomando

					suplementos que contenham zinco
<i>Estudos em indivíduos com obesidade</i>					
PAYAHOO, 2014  RANDOMIZADO  ESCALA JADAD: 5	N =60 Idade: entre 18 e 45 anos Critérios de inclusão: idade entre 18 e 45 anos, não tabagista, IMC entre 30 e 40 kg/m2	-30 mg de zinco elementar, 1x/dia - 4 semanas de duração  Curta duração	(1) Leptina sérica (2) zinco sérico (3) insulina basal (4) HOMA-IR  *Os valores de glicemia de jejum e não foram informados no artigo	- Houve diminuição significativa na leptina (P = 0,04) - Houve aumento significativo no zinco sérico (P = 0,02) - Houve diminuição significativa na Insulina basal (P<0,001) - Houve diminuição significativa no HOMA-IR (P< 0,001)	-Gestantes, indivíduos com doença gastrointestinal, doença no fígado, nos rins, diabéticos e problemas na tireóide, utilização de medicações que alteram o perfil lipídico e a perda de peso, uso de anticoagulantes ou beta bloqueadores, suplementação de minerais como zinco, ferro, cálcio e vitamina A nos últimos 3 meses e estar em uma dieta restritiva. Observação: o estudo foi feito em um curto período de tempo
MARREIRO et al. (2006)  RANDOMIZADO	N = 56 Idade: 25 a 45 anos	- Dose: 30mg de zinco quelado, 1x/dia - Duração: 4 semanas	(1) Zinco sérico (2) Zinco eritrocitário (3) Zinco urina	- Houve aumento significativo no zinco urinário (p=0,05)	- Tabagistas; estar em uso de contraceptivos orais;

ESCALA DE JADDAD: 3	Critérios de inclusão: mulheres obesas IMC > 30 e < 40 kg/m <sup>2</sup>	Curta duração	(4) Leptina (5) Insulina Basal (6) HOMA IR (7) Glicemia	- Houve diminuição significativa na insulina basal (P<0,05) Houve diminuição significativa no HOMA IR (P<0,05)	possui diabetes mellitus tipo 2, síndrome dos ovários policísticos, hipertensão ou doença renal crônica
GARCIA et al. (2006)  RANDOMIZADO  ESCALA DE JADDAD: 5	N = 14 Idade: 21 a 30 anos Critérios de inclusão: IMC ≥ 27 kg/m <sup>2</sup>	- Dose: 100 mg de zinco sulfato, 1x/dia - Duração: 4 semanas  Curta duração	(1) Insulina basal (2) Glicemia de jejum (3) Colesterol total (4) HDL (5) LDL (6) Triglicérides (7) Leptina (8) Zinco sérico	- Houve aumento significativo na leptina sérica (p=002)  *Não houve diminuição significativa da insulina basal e glicemia de jejum	- Hipertensos; dislipidêmicos; função renal alterada
HASHEMIPOUR et al. (2009)  RANDOMIZADO  ESCALA JADAD: 5	N = 60 Idade: 6 a 10 anos Critérios de inclusão: estar no estágio pré púbere, idade entre 6 a 10 anos, IMC igual ou superior ao percentil 95 de idade e sexo	- Dose: 20mg de zinco sulfato, 1x/dia - Duração: 8 semanas  Curta duração	(1) Zinco sérico (2) Glicemia de jejum (3) Perfil lipídico (HDL, LDL e TG) (4) PCR (5) Leptina sérica (6) Insulina basal (7) HOMA-IR	- Houve diminuição significativa na insulina basal (P = 0,02) - Houve diminuição significativa na glicemia de jejum (P< 0,0001) - Houve aumento do zinco sérico (P = 0,03) - LDLc (P = 0,03) - Houve diminuição significativa no PCR (P = 0,01) - Houve diminuição significativa no HOMA-IR (P = 0,01)	-Deficientes físicos, histórico de uso de medicação crônica, utilização de suplementação de vitaminas e minerais, histórico de infecção aguda, doença crônica, indivíduos sob dieta especial

				<ul style="list-style-type: none"><li>- Houve diminuição significativa na leptina (P = 0,04)</li><li>- Houve diminuição significativa no TG (P= 0,05)</li></ul>	
--	--	--	--	---	--

**Quadro 3.** Resumo dos estudos com pré-diabéticos e diabéticos quanto à relação entre a presença ou não de deficiência de zinco e efeitos observados nos parâmetros relacionados ao metabolismo da glicose e resistência à insulina

Concentração sérica Zn	Estudos em indivíduos com pré-diabetes e com diabetes											
	Ranasinghe et al. (2018)	Islam et al. (2016)	Parham et al. (2008)	Khan et al. (2013)	Seet et al. (2011)	Momenheravi et al. (2017)	Afkhami-Ardekani et al. (2008)	Matter et al. (2019)	Asghari et al. (2019)	Naghizadeh et al. (2018)	Nazem et al. (2019)	Witwit et al. (2021)
Sem deficiência	■	□	■	□	□	■	□	□	■	■	□	■
Com deficiência	□	■	□	□	□	□	□	■	□	□	□	□
Não avaliado	□	□	□	■	■	□	■	□	□	□	■	□

Legenda: **lacunas sombreadas com cinza escuro** indicam estudos com **efeito positivo** nos parâmetros relacionados ao metabolismo da glicose e resistência à insulina; **lacunas sombreadas com cinza claro** indicam estudos **sem efeitos significativos**.

**Quadro 4.** Resumo dos estudos com obesos quanto à relação entre a presença ou não de deficiência de zinco e efeitos observados nos parâmetros relacionados ao metabolismo da glicose e resistência à insulina

Concentração sérica Zn	Estudos em indivíduos com obesidade			
	Payahoo et al. (2014)	Hashemipour et al. (2009)	Marreiro et al. (2006)	Garcia et al (2006)
Sem deficiência				
Com deficiência				
Não avaliado				

Legenda: **lacunas sombreadas com cinza escuro** indicam estudos com **efeito positivo** nos parâmetros relacionados ao metabolismo da glicose e resistência à insulina; **lacunas sombreadas com cinza claro** indicam estudos **sem efeitos significativos**.