



## Efecto de la suplementación con selenio y zinc en las concentraciones de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ en pacientes pediátricos con fibrosis quística

### Effect of supplementation of selenium and zinc on IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$ levels in cystic fibrosis pediatric patients

Luz Del Carmen Camacho-Castillo,<sup>1</sup> Edgar Alejandro Medina-Torres,<sup>2</sup> Beatriz Adriana Pinzón-Navarro,<sup>3</sup> Mariana Román-Casas,<sup>4</sup> Brenda Monserrat González-Dorasco,<sup>4</sup> Efrén Aguilar-Rodríguez,<sup>4</sup> Adriana Del Carmen Alva-Chaire,<sup>5</sup> Francisco Javier Cuevas-Schacht,<sup>6</sup> Karla Guadalupe Carvajal-Aguilera<sup>7</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El zinc y el selenio son dos micronutrientes cuya concentración disminuye en algunos de los pacientes con fibrosis quística; ambos minerales participan en la regulación de las citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ .

**OBJETIVO:** Determinar el efecto de la suplementación con zinc y selenio en la concentración plasmática de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio piloto, comparativo, longitudinal, experimental, prospectivo, no controlado y no aleatorizado efectuado de octubre de 2015 a octubre de 2016. Se incluyeron pacientes con fibrosis quística de 6 a 18 años, con insuficiencia pancreática exocrina y soporte nutricional durante más de 6 meses. Se suministraron 30 mg al día de zinc y 200 mcg al día de selenio durante 12 meses. Se determinaron, por ELISA, las concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  basal, 6 y 12 meses de suplementación.

**RESULTADOS:** Las concentraciones promedio de IL-6 basales, a los 6 y 12 meses de suplementación fueron: 13.1 pg/mL, 15.3 pg/mL y 11.5 pg/mL, respectivamente; para IL-8 38.7 pg/mL, 41.1 pg/mL, 41.7 pg/mL, para TNF- $\alpha$  16.0 pg/mL, 18.8 pg/mL y 16.1 pg/mL.

**CONCLUSIONES:** La suplementación oral con zinc y selenio a dosis terapéuticas podría tener efectos benéficos en el estado inflamatorio mediado por interleucinas en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Es necesario evaluar a mayor cantidad de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Fibrosis quística; zinc; selenio, Interleucina-6; Interleucina-8; Factor de necrosis tumoral alfa.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Zinc and selenium are two micronutrients whose concentration is decreased in some cystic fibrosis patients; both minerals are involved in the regulation of the proinflammatory cytokines IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ .

**OBJECTIVE:** To determine the effect of Zn and Selenium supplementation on plasmatic levels of IL-6, IL-8, and TNF- $\alpha$  on cystic fibrosis patients.

**MATERIAL AND METHODS:** Pilot, comparative, longitudinal, experimental, prospective, uncontrolled, non-randomized study performed from October 2015 to October 2016. Cystic fibrosis patients aged 6 to 18 years, with exocrine pancreatic insufficiency and nutritional support for more than 6 months were included. Zinc 30

<sup>1</sup> Investigador en Ciencias médicas B. Laboratorio de Nutrición experimental.

<sup>2</sup> Investigador en Ciencias médicas B. Unidad de Investigación en inmunodeficiencias.

<sup>3</sup> Especialista en Nutrición clínica pediátrica. Adscrita al servicio de Gastroenterología y Nutrición.

<sup>4</sup> Licenciado en Nutrición, Laboratorio de Nutrición experimental.

<sup>5</sup> Médico adscrito al Departamento de Neumología y Cirugía de tórax

<sup>6</sup> Jefe del Departamento de Neumología y cirugía de tórax

<sup>7</sup> Investigador en Ciencias médicas D, Laboratorio de Nutrición experimental Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

**Recibido:** 19 de agosto de 2019

**Aceptado:** 15 de febrero de 2021

#### Correspondencia:

Karla Guadalupe Carvajal-Aguilera  
karla\_ca@yahoo.com  
[Http://Orcid.Org/0000-0002-5522-3266](http://Orcid.Org/0000-0002-5522-3266)

#### Este artículo debe citarse como:

Camacho-Castillo LC, Medina-Torres EA, Pinzón-Navarro BA, Román-Casas M, González-Dorasco BM, Aguilar-Rodríguez E, Alva-Chaire AC, Cuevas-Schacht FJ, Carvajal-Aguilera KG. Efecto de la suplementación con selenio y zinc en las concentraciones de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Acta Pediatr Mex 2021; 42 (4): 155-62.

<https://doi.org/10.24245/apm.v42i4.6755>

mg per day and selenium 200 mcg per day were given for 12 months. Plasma concentrations of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  at baseline, 6 and 12 months of supplementation were determined by ELISA.

**RESULTS:** IL-6 basal levels, at 6 and 12 months after supplementation were 13.1 pg/mL, 15.3 pg/mL y 11.5 pg/mL respectively. For IL-8 were 38.7 pg/mL, 41.1 pg/mL, 41.7 pg/mL, and for TNF- $\alpha$  16.0 pg/mL, 18.8 pg/mL y 16.1 pg/mL.

**CONCLUSIONS:** Oral supplementation with zinc and selenium at therapeutic doses could have beneficial effects on the interleukin-mediated inflammatory state in pediatric patients with cystic fibrosis. More patients need to be evaluated.

**KEYWORDS:** Zinc; Selenium; Micronutrients; Cystic fibrosis; Cytokines IL-6 e IL-8; Interleukin-6; Interleukin-8; Tumor necrosis factor alpha.

## ANTECEDENTES

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva causada por variantes genéticas patogénicas del gen de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana. La proteína CFTR es un canal dependiente del AMPc que regula el movimiento de los aniones cloruro (Cl<sup>-</sup>) y bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) en las células epiteliales. La disfunción de la CFTR aumenta la viscosidad de las secreciones, da lugar a su retención y favorece la aparición de infecciones bacterianas broncopulmonares, inflamación crónica y bronquiectasias. El 95% de las muertes de pacientes con fibrosis quística son consecuencia de infecciones respiratorias o exacerbaciones infecciosas favorecidas por el estado inflamatorio crónico.<sup>1,2</sup>

Otra de las comorbilidades causadas por la mutación de la CFTR es la insuficiencia pancreática exocrina. Esta alteración sucede en 80 a 85% de los casos. La falta de enzimas pancreáticas provoca la malabsorción de grasas, proteínas, minerales y vitaminas y lleva a la desnutrición de los pacientes con fibrosis quística sin el tratamiento nutricional adecuado.<sup>1</sup>

El zinc es un micronutriente que participa en la regulación del sistema inmunitario, cicatrización, crecimiento y sistemas antioxidantes. La deficiencia de zinc puede ser consecuencia de una ingesta deficiente o de defectos en la absorción intestinal, como en el caso de los pacientes con fibrosis quística. La baja disponibilidad de zinc puede provocar atrofia del

timo, linfopenia y una respuesta inmunitaria inadecuada. Además, las bajas concentraciones de zinc incrementan la secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>3,4,5</sup> Entre el 20 y el 40% de los pacientes con fibrosis quística padece hipozincemia;<sup>6</sup> en diversos estudios la suplementación durante un año con gluconato de zinc ha demostrado mejorar la condición de los pacientes al reducir la cantidad e intensidad de las infecciones respiratorias.<sup>7,8</sup> Sin embargo, al utilizar sulfato de zinc, cuya biodisponibilidad es menor, no se ha encontrado tal beneficio.<sup>9,10</sup>

Una gran cantidad de pacientes con fibrosis quística tienen deficiencia de selenio, otro mineral con participación en la regulación de la inflamación y el estrés oxidativo.<sup>11</sup> Para formar adecuadamente a las selenoproteínas que participan en la activación, proliferación y diferenciación de las células del sistema inmunitario y en la defensa antioxidante es necesario que las concentraciones de selenio sean las adecuadas. Otra de las funciones importantes del selenio es la inhibición de la transcripción de NF- $\kappa$ B, un factor de transcripción que induce la expresión de las citocinas proinflamatorias.<sup>12,13</sup>

A pesar de que la administración de zinc o selenio disminuye el estado inflamatorio de los pacientes con diversas enfermedades broncopulmonares, como la neumonía, los reportes no son consistentes en cuanto a dosis, tipo de sales y duración de la suplementación. Por esto es

primordial establecer pautas para la indicación adecuada del selenio y del zinc en cuanto a su ingesta diaria. Tampoco se dispone de reportes de la administración conjunta, a dosis terapéuticas, de zinc con selenio, en pacientes con fibrosis quística.

El objetivo de esta investigación fue: determinar el efecto de la suplementación con zinc y selenio en la concentración plasmática de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio piloto, comparativo, longitudinal, experimental, prospectivo, no controlado y no aleatorizado efectuado entre los meses de octubre de 2015 a octubre de 2016 en el servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría. El tamaño de la muestra se calculó con el programa StatMate v.2.0. Graph Pad Co.<sup>14</sup> Ante la posible pérdida de sujetos se reclutaron 20 pacientes ambulatorios atendidos en el mismo servicio. Criterios de inclusión: pacientes de entre 6 y 18 años de edad, de uno y otro sexo, con diagnóstico de fibrosis quística confirmado por prueba de Cl<sup>-</sup> en sudor, con insuficiencia pancreática exocrina, soporte nutricional durante más de 6 meses en el Instituto Nacional de Pediatría basado en una dieta hipercalórica calculada de manera individual, tratamiento con enzimas pancreáticas (Creon<sup>®</sup>) cuya dosis se ajusta conforme al peso y la severidad de la enfermedad, ingesta de los suplementos diarios: vitamina E3, E4 y E5 (400 UI c/u), Aderogyl<sup>®</sup> (1 ampollita), Maxepa<sup>®</sup> (ácidos grasos omega 3) y Centrum Kids<sup>®</sup>, con carta de consentimiento informado firmada por los padres o tutores y carta de asentimiento informado firmada por los niños (mayores de 9 años). Criterios de exclusión: pacientes con alguna enfermedad crónica adicional a la fibrosis quística, quienes recibieron algún suplemento de zinc o selenio en los últimos 6 meses antes del reclutamiento,

los hospitalizados o que no pudieron ingerir el comprimido, quienes tuvieron apego al tratamiento menor al 90%. Se eliminaron los datos de los pacientes que abandonaron el protocolo por voluntad propia, dejaron de tomar los suplementos, no asistieron a las consultas o debieron hospitalizarse e interrumpieron el tratamiento.

Los pacientes reclutados tomaron, por vía oral, 30 mg al día de gluconato de zinc (GNC, USA) y 200 mcg al día de selenio (GNC, USA) durante 12 meses.

Al inicio de la suplementación se colectó una muestra de sangre, y luego de 6 y 12 meses de tomar los minerales. El plasma se separó y se congeló a -80°C hasta su aplicación. Las concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  se determinaron por triplicado con equipos comerciales de ELISA (Thermo Fisher Scientific, USA).

Se utilizó la prueba estadística t de Student pareada, el valor de  $p \leq 0.05$  se consideró significativo. Los cálculos se efectuaron con el programa Graph Pad Prism versión 7.

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría con registro INP 047/2014.

## RESULTADOS

Se reclutaron 20 pacientes conforme a los criterios descritos en la metodología y se analizaron 13. En el **Cuadro 1** se muestran las características generales y el estado nutricional de los pacientes al inicio del estudio. La mediana de edad fue de 8 años, con límites de 6 y 17 años; el 46% eran mujeres. El estado nutricional se determinó de acuerdo con la clasificación de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística utilizando el IMC (percentiles). Se encontraron eutróficos 5 de 13 pacientes, 7 de 13 en riesgo nutricional o desnutrición y solo un paciente con sobrepeso al inicio del tratamiento.

**Cuadro 1.** Características de los pacientes al inicio de la suplementación con Zn y Se

Pacientes	Sexo	Edad al diagnóstico	Edad al inicio de la suplementación (años-meses)	Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	IMC (Percentil)	Diagnóstico nutricional
1	F	Menos de 1 año	6-0	17.3	101	16.9	85	S
2	M	2 años	6-1	14.9	102	14.3	15	R3N
3	M	Menos de 1 año	6-3	16.3	108.1	14.01	15	RN
4	M	Menos de 1 año	6-5	18.7	114.1	14	15	RN
5	M	4 años	7-7	18.2	117.5	13.4	3	DN
6	M	3 años	8-1	20.4	121	13.7	5	DN
7	F	2 años	8-7	20	119.5	14	15	RN
8	F	Menos de 1 año	13-11	40	153	17.1	25	E
9	F	9 años	13-5	52.1	157	21.1	75	E
10	M	10 años	14-2	38.5	159.5	15	<1	DN
11	M	10 años	14-9	54.3	173	18.4	25	E
12	F	16 años	17-9	56.6	162	21.4	25	E
13	F	12 años	14-3	46.2	159	18.3	25	E

De acuerdo con la clasificación de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística se utilizaron las siguientes categorías para el diagnóstico del estado nutricional por IMC (percentiles), S = sobrepeso, E = eutrófico, RN = riesgo nutricional, DN = desnutrición.

En el **Cuadro 2** se muestra la concentración de las citocinas IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  por paciente; se observa la disminución de las concentraciones de IL-6 en 9 de los 13 pacientes a los 12 meses de suplementación. Las concentraciones de IL-8 permanecieron sin cambios significativos, mientras que las de TNF- $\alpha$  disminuyeron en 8 de los 13 pacientes a los 12 meses. Es interesante observar el aumento en las concentraciones de TNF- $\alpha$  a los 6 meses en 6 de los pacientes que, posteriormente, a los 12 meses de suplementación tuvieron concentraciones más bajas que las observadas en las muestras basales.

En la **Figura 1A** se muestran los cambios en la IL-6 relativos a la concentración basal. La concentración de IL-6 tuvo un ligero descenso a los 12 meses de suplementación con zinc y selenio, sin ser estadísticamente significativo. De manera semejante, las concentraciones de IL-8

(**Figura 1B**) no tuvieron cambios significativos. El TNF- $\alpha$  (**Figura 1C**) no experimentó cambios a los 6 meses, mientras que a los 12 meses se redujo discretamente. En la **Figura 2** se muestran los cambios conforme al estado nutricional inicial de los pacientes. En este caso no hubo diferencias significativas en los valores de las interleucinas estudiadas a los diferentes tiempos de tratamiento.

## DISCUSIÓN

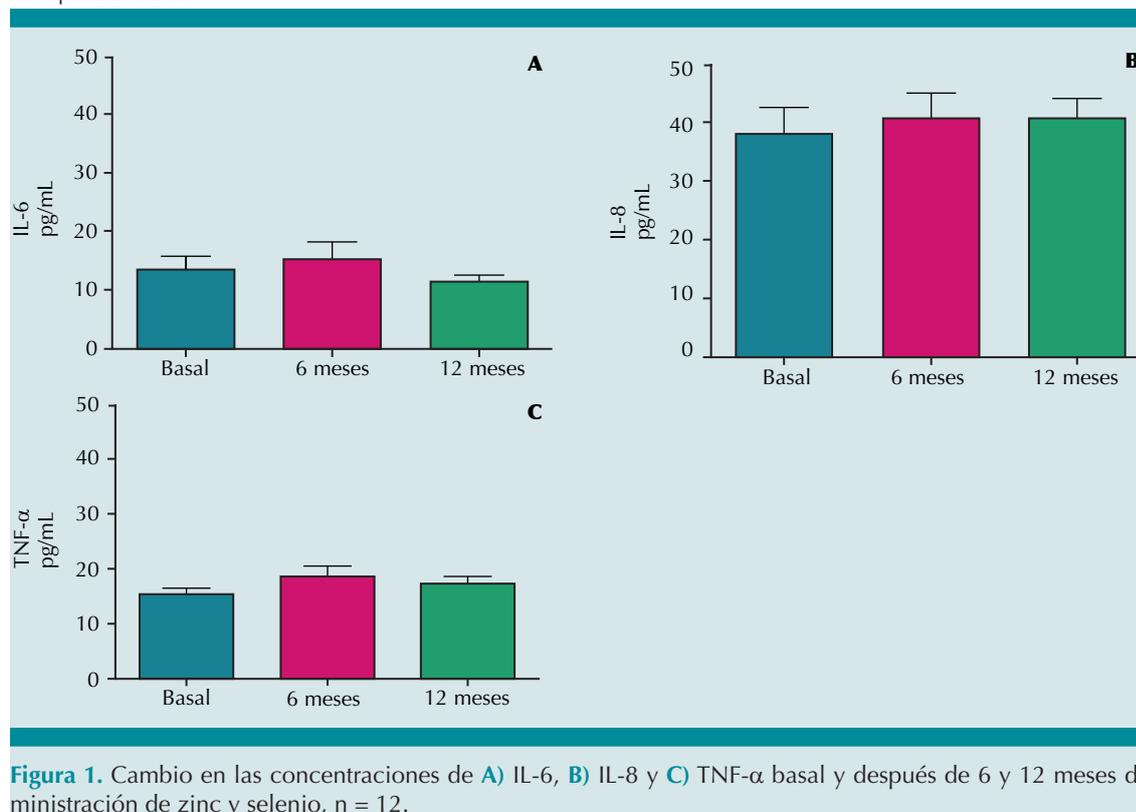
Algunas de las limitantes de este estudio piloto fueron los pocos pacientes analizados y la falta de controles con fibrosis quística sin suplementación. Además, tampoco se midieron las concentraciones de zinc y selenio en plasma para establecer una posible correlación con la concentración de citocinas, ni se correlacionó la suplementación con el estado clínico.

**Cuadro 2.** Concentraciones plasmáticas de citocinas, basal, 6 y 12 meses con Zn y Se

Paciente	IL-6 (pg/mL)			IL-8 (pg/mL)			TNF- $\alpha$ (pg/mL)		
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses
1	12.2	9.6	9.4	38.7	22.3	26.2	19.9	17.9	16.4
2	17.6	12.8	14.2	57.4	64.1	64.4	17.9	17.7	18.6
3	10.9	14.0	8.8	24.1	44.5	39.6	14.0	16.6	16.4
4*	139.8	63.8	20.0	45.8	51.6	52.3	20.6	19.0	17.2
5	15.6	17.0	14.1	36.1	38.4	37.4	16.4	27.6	27.6
6	20.6	45.9	14.2	67.8	42.8	38.4	17.5	16.6	16.4
7	7.4	12.0	6.9	49.5	71.7	47.2	16.7	16.4	14.7
8	7.3	8.2	18.7	22.4	22.7	45.8	14.1	15.1	14.1
9	32.8	18.5	10.6	35.1	35.1	48.0	14.7	28.0	27.2
10	8.0	13.2	14.4	31.2	23.8	29.1	19.1	25.8	18.6
11	11.2	16.7	7.7	50.8	47.5	44.3	12.3	13.6	12.5
12	6.0	8.7	10.2	17.4	38.5	20.9	11.7	17.2	10.7
13	7.2	6.8	8.4	26.8	36.5	47.6	12.7	13.3	12.3
Promedio $\pm$ DS	13.1 $\pm$ 8	15.3 $\pm$ 10	11.5 $\pm$ 4	38.7 $\pm$ 14	41.5 $\pm$ 15	41.7 $\pm$ 11	16.0 $\pm$ 3	18.8 $\pm$ 5	17.1 $\pm$ 5

\* Los datos de la IL-6 del paciente 4 se excluyeron del análisis por ser valores atípicos.

En **negritas** se muestran los valores de concentración de citocinas que disminuyeron con respecto a las basales a los 12 meses de suplementación.



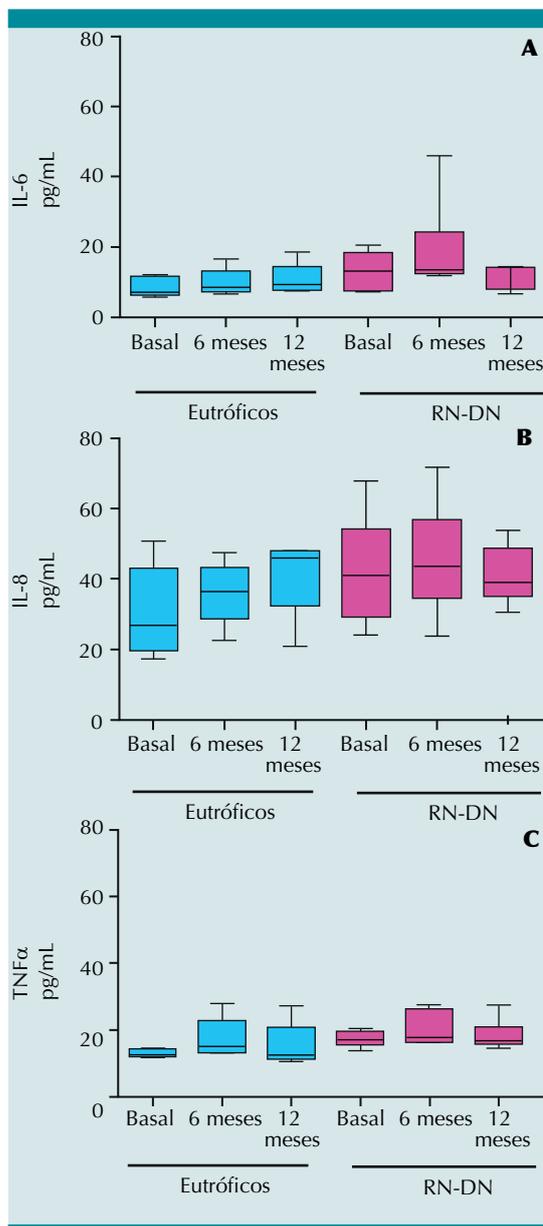
Las dosis de zinc y selenio administradas se consideraron terapéuticas porque se buscaba el efecto benéfico en los pacientes. Se indicó una dosis superior a la ingesta diaria recomendada

para niños y adolescentes, pero dentro de lo permitido en pacientes pediátricos:<sup>15,16</sup> los suplementos fueron bien tolerados.

En los pacientes con fibrosis quística la disfunción de la proteína CFTR se asocia con gran cantidad de neutrófilos en el lumen bronquial; esas células liberan proteasas, elastasas, especies reactivas de oxígeno y trampas extracelulares de neutrófilos que dificultan la función pulmonar y promueven la destrucción progresiva del tejido.<sup>17</sup> Sin embargo, la inflamación también es sistémica porque los pacientes tienen concentraciones altas de anticuerpos, incidencia alta de enfermedad de Crohn, atopia y respuestas tipo Th2 incrementadas.<sup>18</sup> También se observó aumento de la concentración de citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, IL-8 y TNF $\alpha$  en el esputo y en el suero de los pacientes con fibrosis quística respecto de los controles sanos.<sup>19</sup>

Al igual que que en reportes previos de concentraciones de IL-6 en niños con fibrosis quística,<sup>20</sup> los pacientes evaluados en este estudio tuvieron concentraciones basales elevadas (6.0-139.7 pg/mL) con respecto a los valores de niños sanos. Luego de 6 meses de recibir el suplemento de zinc y selenio, las concentraciones de IL-6 disminuyeron levemente en más de la mitad de los pacientes. **(Cuadro 2)** Los desenlaces de este estudio coinciden con otros reportes en los que se observó una correlación inversa entre las concentraciones de selenio y las de IL-6.<sup>13,21</sup> Este mineral reduce la expresión del factor de transcripción NF $\kappa$ B que, a su vez, promueve la expresión de las citocinas proinflamatorias. Asimismo, en 9 de los 13 pacientes, después de 12 meses de la administración de ambos minerales, la concentración de IL-6 fue menor que la basal, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Otra de las interleucinas evaluadas en esta investigación fue la IL-8; esta citocina funciona como quimioatrayente de neutrófilos y es producida



**Figura 2.** Cambios en las concentraciones de **A)** IL-6, **B)** IL-8 y **C)** TNF- $\alpha$ , basal y después de 6 y 12 meses de ministración de zinc y selenio, de acuerdo con el estado nutricional. Eutróficos n = 5, riesgo nutricional, desnutrición, n = 6.

en monocitos, células T, neutrófilos, células NK, células endoteliales, epiteliales y fibroblastos.<sup>22,23</sup>

En los pacientes con fibrosis quística, la concentración de IL-8 se encuentra elevada como consecuencia del alto grado de inflamación e infecciones bacterianas. La IL-8 basal en 12 de los 13 pacientes analizados se encontraba elevada (22.4-67.8 pg/mL) con respecto a lo reportado en niños sanos (2.5-19.5 pg/mL).<sup>24</sup> Tampoco se encontraron cambios significativos en las concentraciones de IL-8 después de 6 y 12 meses de la suplementación con zinc y selenio. A pesar de las altas concentraciones de IL-8 en el suero de los pacientes con fibrosis quística, no se ha encontrado una correlación clara entre la concentración de IL-8 en suero y el estado clínico del paciente.<sup>25</sup> En los pacientes que recibieron la suplementación de los minerales durante 12 meses, las concentraciones de esta citocina permanecieron constantes.

Por último, se evaluó la concentración plasmática de TNF $\alpha$ , esta citocina es producida, principalmente, por macrófagos activados y linfocitos T, posee un papel muy importante en la respuesta a infecciones bacterianas, virales y parasitarias. El TNF $\alpha$  promueve la inflamación y producción de citocinas como IL-8, IL-1 e IL-6 entre otras, además, el TNF $\alpha$  tiene actividad pro y antiinflamatoria porque induce la producción de prostaglandinas y ciclooxigenasa 2 (COX-2) que, aunque inicialmente producen inflamación a largo plazo, pueden regular la respuesta antiinflamatoria.<sup>26</sup>

Al evaluar esta citocina en los pacientes con fibrosis quística se encontró que las concentraciones basales (11.7-20.6 pg/mL) eran superiores a las reportadas para niños sanos (4-6 pg/mL),<sup>24</sup> lo que indicaba un estado inflamatorio grave quizá debido a la recurrencia de infecciones bacterianas. Después de 6 y 12 meses de suplementación

con ambos minerales las concentraciones de TNF $\alpha$  permanecieron altas, incluso se observó un discreto incremento en algunos pacientes (**Cuadro 2**). Paradójicamente se ha descrito que el TNF $\alpha$  podría tener un efecto benéfico en el funcionamiento del CFTR porque aumenta su capacidad de transportar Cl<sup>-</sup>, al menos en experimentos *in vitro*.<sup>27</sup>

Los desenlaces de este ensayo abren una ventana hacia la investigación de suplementos de zinc y selenio a dosis terapéuticas como parte del tratamiento en virtud de que podrían contribuir a mejorar el estado de salud de los pacientes con fibrosis quística. En investigaciones futuras esos desenlaces deberán correlacionarse con el estado clínico y nutricio de los niños. Si bien no se observó una disminución de las interleucinas evaluadas tampoco se encontró un aumento, lo que generalmente ocurre en este tipo de pacientes durante la evolución de la enfermedad, por lo que quizá la suplementación ayude a contener el ascenso del estado inflamatorio. Sin duda, esta hipótesis deberá corroborarse en estudios más exhaustivos.

## CONCLUSIÓN

La suplementación oral con zinc y selenio, a dosis terapéuticas, podría tener efectos benéficos en el estado inflamatorio mediado por las interleucinas en pacientes pediátricos con fibrosis quística; este tipo de soporte nutricional es importante para el control de esta enfermedad. Deben probarse diferentes dosis y tiempos de suplementación mediante un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego controlado con placebo.

## Reconocimiento

Este estudio fue financiado con recursos de Fondos Federales del proyecto INP 047/2014.

## REFERENCIAS

1. Stuart Elborn J. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388 (10059): 2519-531. doi:10.1016/S0140-6736(16)00576-6
2. Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. Longo DL, ed. *N Engl J Med* 2015; 372 (4): 351-62. doi:10.1056/NEJMra1300109
3. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys* 2016; 611: 58-65. doi:10.1016/j.abb.2016.03.022
4. Bonaventura P, Benedetti G, Albarède F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev* 2015; 14 (4): 277-85. doi:10.1016/j.autrev.2014.11.008
5. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017; 9 (6). doi:10.3390/nu9060624
6. Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Biervliet JP, Robberecht E. The effect of zinc supplements in cystic fibrosis patients. *Ann Nutr Metab* 2008; 52 (2): 152-56. doi:10.1159/000129650
7. Ages F. Blood selenium in cystic fibrosis patients. *Nutr Rev* 1981; 39 (1): 14-15.
8. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* 2017; 2: 17023. doi:10.1038/sigtrans.2017.23
9. Christensen MJ, Nartey ET, Hada AL, Legg RL, Barzee BR. High Selenium reduces NF- $\kappa$ B-regulated gene expression in uninduced human prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 2007; 58 (2): 197-204. doi:10.1080/01635580701328701
10. Durieu I, Abbas-Chorfa F, Draï J, Iwaz J, Steghens JP, Puget M, et al. Plasma fatty acids and lipid hydroperoxides increase after antibiotic therapy in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2007; 29 (5): 958-64. doi:10.1183/09031936.00000906
11. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *Japan Med Assoc J* 2004; 47 (8): 359-64. doi:10.1248/yakushi.128.333
12. Wang N, Tan H-Y, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of micronutrient selenium in metabolic diseases: Its role as an antioxidant. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 1-13. doi:10.1155/2017/7478523
13. Dechecchi MC, Tamanini A, Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med* 2018; 6 (10): 1-13. doi:10.21037/atm.2018.06.48
14. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros* 2015; 14 (4): 419-30. doi:10.1016/j.jcf.2015.03.003
15. Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3 (4): 223-31. doi:10.1016/j.jcf.2004.06.006
16. Kronborg G, Hansen MB, Svenson M, Fomsgaard A, Hsiby N, Bendtzen K. Cytokines in sputum and serum from patients with cystic fibrosis and chronic pseudomonas aeruginosa infection as markers of destructive inflammation in the lungs. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15 (5): 292-97. doi:10.1002/ppul.1950150506
17. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, Blanchard RK, Aydemir TB, Knutson MD, et al. Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci* 2005; 102 (19): 6843-48. doi:10.1073/pnas.0502257102
18. Tseng CK, Ho CT, Hsu HS, Lin CH, Li Ci, Li TC, et al. Selenium is inversely associated with interleukin-6 in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2013; 17 (3): 280-84. doi:10.1007/s12603-012-0376-6
19. Mukaida N. Pathophysiological roles of interleukin-8/CXCL8 in pulmonary diseases. *Am J Physiol Cell Mol Physiol* 2003; 284 (4): L566-L577. doi:10.1152/ajplung.00233.2002
20. Jundi K, Greene CM. Transcription of interleukin-8: How altered regulation can affect cystic fibrosis lung disease. *Biomolecules* 2015; 5 (3): 1386-98. doi:10.3390/biom5031386
21. Tam CS, Garnett SP, Cowell CT, Heilbronn LK, Lee JW, Wong M, et al. IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children. *Horm Res Paediatr* 2010; 73 (2): 128-34. doi:10.1159/000277632
22. Salva PS, Doyle NA, Graham L, Eigen H, Doerschuk CM. TNF- $\alpha$ , IL-8, soluble ICAM-1, and neutrophils in sputum of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21 (1): 11-19. doi:10.1002/(SICI)1099-0496(199601)21:1<11::AID-PPUL2>3.0.CO;2-T
23. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214 (2): 149-60. doi:10.1002/path.2287
24. Chhuon C, Pranke I, Borot F, Tondelier D, Lipecka J, Fritsch J, et al. Changes in lipid raft proteome upon TNF- $\alpha$  stimulation of cystic fibrosis cells. *J Proteomics* 2016; 145: 246-53. doi:10.1016/j.jprot.2016.07.003
25. Salva PS, Doyle NA, Graham L, Eigen H, Doerschuk CM. TNF- $\alpha$ , IL-8, soluble ICAM-1, and neutrophils in sputum of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21 (1): 11-19. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199601)21:1<11::AID-PPUL2>3.0.CO;2-T
26. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214 (2): 149-60. doi:10.1002/path.2287
27. Chhuon C, I Pranke, F Borot, D Tondelier, J Lipecka, J Fritsch, et al. Changes in lipid raft proteome upon TNF- $\alpha$  stimulation of cystic fibrosis cells. *J Proteomics* 2016; 145: 246-53. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.07.003