

Fluctuaciones de la homeostasis del zinc relacionadas con estadios del crecimiento-desarrollo humano

Fluctuations of zinc homeostatics related to the human growth-development stages

Osmay Ediberto Ramírez Esteva,^I

Leico Rebeca Ley López,^{II}

Reinaldo Reyes Mediaceja,^{III}

Emma Bastart Ortiz,^{IV}

Jorge Ahmed Ramis Bigñott^V

^I Universidad Ciencias Médicas, Facultad de Medicina. Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Clínica Estomatológica Provincial Docente "Héroes del Moncada". Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Policlínico Universitario Docente "Camilo Torres Restrepo". Santiago de Cuba, Cuba.

^{IV} Hospital Infantil Sur "Doctor Antonio María Béguez César". Santiago de Cuba, Cuba.

^{VI} Hospital Clínico-Quirúrgico "Doctor Juan Bruno Zayas". Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se conoce que el Factor de Crecimiento Insulino Dependiente I (IGF-I), disminuye su expresión en presencia de déficit plasmático de zinc. El objetivo de la presente revisión es relacionar fluctuaciones de la homeostasis del zinc con estadios del crecimiento-desarrollo humano. De la discusión de la data presentada se tiene que: el crecimiento-desarrollo humano es un proceso con incidencias del calcio y del zinc, donde el déficit de zinc resulta un factor de alto riesgo para el nacimiento prematuro de infantes y de niños con baja talla; existen evidencias suficientes para inferir una asociación débil directa entre el incremento gradual de los niveles plasmáticos de zinc y calcio con el aumento de la edad durante la infancia y la adolescencia y de que la interacción de colaboración entre el calcio y el zinc en la osteogénesis, sufre una diferenciación de funciones en la osificación endocondral, y se transforma en una relación de competencia en la formación del esmalte dental; se manifiesta como tendencia un incremento del zinc plasmático con el aumento de la edad, con sesgos debidos al sobrepeso y la obesidad y a la fertilidad productiva de la mujer. Puede entonces considerarse finalmente que la homeóstasis del zinc plasmático, estabilizada en un intervalo de valores normales para un estadio dado, propicia el

crecimiento-desarrollo necesario y suficiente, siendo el envejecimiento un momento de involución en aquella tendencia de incremento de valores plasmáticos de zinc con la edad.

Palabras clave: estadios del crecimiento-desarrollo; fluctuaciones en la homeostasis del zinc.

ABSTRACT

It is known that the Factor of Insulin Dependent Growth I (IGF-I), it diminishes their expression in presence of plasmatic deficit of zinc. The objective of the present revision is to relate fluctuations of the homeostasis of the zinc with stages of the human growth-development. Of the discussion of it dates it presented one has that: the human growth-development is a process with incidences of the calcium and of the zinc, where the deficit of zinc is a factor of high risk for the premature birth of infants and of children with drop carves; enough evidences exist to infer a direct weak association between the gradual increment of the plasmatic levels of zinc and calcium with the increase of the age during the childhood and the adolescence and that the interaction of collaboration between the calcium and the zinc in the osteogenesis, suffers a differentiation of functions in the enchondral ossification , and it becomes a competition relationship in the formation of the dental enamel ; it is manifested as tendency an increment of the plasmatic zinc with the increase of the age, with due biases to the overweight and the obesity and to the woman's productive fertility. Then it can be considered finally that the homeostasis of the plasmatic zinc, stabilized in an interval of normal values for a given stadium, favorable the necessary and enough growth-development being the aging an involution moment in that tendency of increment of plasmatic values of zinc with the age.

Key words: Stages of the growth-development; fluctuations in the homeostasis of the zinc.

INTRODUCCIÓN

El zinc es un micronutriente mineral necesario al organismo humano por las importantes funciones biológicas en las que participa y su capacidad antioxidante, actuando siempre en su forma iónica. El hierro, el cobre y el selenio son también micronutrientes necesarios y poseen capacidad antioxidante, quizás más reconocidos que el zinc. Sin embargo, el catión Zn^{+2} , desde el punto de vista redox, se diferencia de los cationes Fe^{+2} y Cu^{+2} , en que no modifica su número de oxidación en los eventos biológicos en los que participa, por la alta estabilidad química que alcanza en la distribución electrónica, con su nivel d completo en su llenado. Por otra parte, el selenio en sistemas biológicos opera con los números de oxidación ± 2 , pero nunca como especies iónicas libres como los cationes hierro, cobre y zinc, sino siempre presente en el plasma formando parte de estructuras aminoacídicas tales como selenocisteína y selenometionina, reemplazando al azufre de la cisteína y la metionina respectivamente.^{1,2}

Las funciones celulares del zinc son de tres categorías: catalítica, estructural y reguladora.^{1,3,4} Así, participa en más de 300 enzimas, como activador/cofactor^{1,3,5} (por ejemplo en la fosfatasa alcalina, anhidrasa carbónica, carboxipeptidasa A, alcohol deshidrogenasa, ARN polimerasas y otras), o como elemento estructural^{4,5} (como en la superóxido dismutasa), y su incidencia en el metabolismo abarca una amplia variedad de reacciones tanto de síntesis como de degradación de todas las biomoléculas.⁴ El catión Zn^{+2} se define termodinámicamente en solución acuosa como un ácido Lewis y el ser aceptor de electrones, contribuye a su desempeño en muchas de las enzimas en las que participa, y en los más de 2 000 factores de transcripción, a través de los cuáles ejerce su función reguladora de la expresión genética, y es en esta traducción o síntesis de proteínas que se vincula con el desarrollo del sistema inmunológico.⁶ La expresión de las metalotioneínas está regulada por un mecanismo que involucra la coordinación del zinc al factor de transcripción, dando lugar al Metal Factor de Transcripción 1 (MTF1) como respuesta, activando la transcripción genética.^{4,5} En mamíferos, el 1 % de las proteínas presentan nódulos de aproximadamente treinta aminoácidos, denominados "Dedos de Zinc", que coordinan Zn^{+2} a través de arreglos de cuatro residuos de cisteína o dos pares de cisteína-histidina.^{4,5}

La dieta es la vía de ingreso del micronutriente zinc al organismo. El zinc ingerido con la dieta llega al estómago donde adquiere mayor solubilidad por la acidez de las secreciones gástricas. Alcanzada su captación esta se produce preferentemente y de forma más rápida en el duodeno y yeyuno proximal. Se absorbe hasta un 20 - 30 % de lo ingerido. Tras su absorción, ya en sangre, la parte presente en el plasma es sólo de un 10-20 % del zinc contenido en sangre total. El resto del zinc se localiza dentro de los glóbulos rojos y parte se incorpora a los leucocitos. El catión zinc plasmático circula unido mayoritariamente a proteínas (97 %), principalmente las metalotioneínas, y a aminoácidos (2 %), con muy baja aparición en forma libre (1 %).⁴ La homeostasis del zinc plasmático se mantiene, para condiciones internas estables, en los estrechos límites de 10-20 $\mu\text{mol/L}$,⁶ y esto hace que se recomiende como indicador del contenido de zinc en el organismo su valor en plasma, fijándose como criterio de bajo zinc plasmático un valor menor de 65 $\mu\text{g/dL}$.⁷ El criterio anterior equivale en el Sistema Internacional de Unidades a un valor menor de 10 $\mu\text{mol/L}$. Téngase presente además que la suplementación dietética de zinc no altera el estatus del cobre en los jóvenes sanos.⁸ El contenido de zinc en el cuerpo humano adulto oscila entre los 1,4 y los 2,5 gramos. Hígado, páncreas, riñón, hueso, próstata, piel y músculo son los órganos más ricos en zinc, y las tasas máximas de recambio, retención y eliminación de zinc corresponden a páncreas, hígado, riñón y bazo. El tejido muscular por su gran masa contiene cerca del 65 % del zinc corporal (importancia de este mineral en el rendimiento deportivo). El zinc se excreta principalmente por las heces, aunque la orina, el sudor y la descamación de la piel, en condiciones normales, constituyen las vías excretoras, pero de menor importancia.⁴ El contenido de zinc en la orina se estima en 0,5 - 0,7 mg/día sin apreciarse cambios con la carga dietética.⁸

La acción del Zn^{+2} sobre las células β pancreáticas, cuando su concentración plasmática alcanza niveles mayores del intervalo de 10-20 $\mu\text{moles/L}$, determina una inhibición de la descarga de potenciales de acción dependientes de Ca^{+2} acompañada de una hiperpolarización del potencial de membrana. Estos hechos sugieren un papel regulador del Zn^{+2} sobre la secreción de insulina, mediante un lazo de retroalimentación negativa.^{5,9}

Un estudio realizado en el Centro de Investigaciones Clínicas del Hospital Universitario de Nancy, en Francia, ha demostrado que la Diabetes mellitus puede perturbar el metabolismo del zinc, cobre, y selenio, y que la diabetes debida a la pancreatitis crónica era asociado con las concentraciones de zinc y selenio disminuidas en plasma y con la excreción urinaria de cobre aumentada; las perturbaciones del metabolismo de cobre, selenio, y zinc eran particularmente pronunciadas en sujetos con pancreatitis crónica más Diabetes mellitus.¹⁰ En una publicación del Grupo de Química Médica de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba en relación con las alteraciones del metabolismo del zinc asociadas al daño óseo trabecular se reporta que, un nivel de zinc en plasma inferior a 10 $\mu\text{moles/L}$, en presencia de normocalcemia, constituye un factor de riesgo de daño óseo trabecular, mientras que la manifestación de hiperzincuria asociada a hipocalcemia parece señalar el progreso hacia un daño óseo notable.¹¹ Esto podría constituir un pre diagnóstico de osteoporosis, asumiendo para la hiperzincuria valores mayores de 3 mg/día en muestra de orina de 24 horas. En otra publicación del mismo grupo, pero sobre las alteraciones de micronutrientes asociadas a procesos inflamatorios en hígado y páncreas¹² se sustenta que, los niveles en plasma de zinc y selenio disminuye, y la excreción urinaria de cobre aumenta, durante los procesos inflamatorios, en particular para la pancreatitis crónica y la cirrosis hepática, con manifestación clínica de hipocalcemia asociada a hipozincemia en la pancreatitis aguda e incremento notable en la excreción urinaria de cobre y zinc, siendo indicativos de evolución cirrótica en el hígado la presencia en plasma de niveles muy bajos de metaloteínas. Sin embargo, para los dos equipos anteriores de trabajo todavía era necesario precisar qué diferencias en relación con los contenidos normales de los elementos-traza contribuyen a la expresión clínica de enfermedades, constituyendo indicadores de riesgo. Por otra parte, en una investigación realizada por el Doctor Kanazawa y colaboradores se ha encontrado que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el nivel de osteocalcina en plasma se ha asociado con el metabolismo de la glucosa y parámetros de la aterosclerosis.¹³

En Cuba, en los últimos años, las enfermedades que constituyen las principales causas de muerte han sido las cardiovasculares y las tumorales o cánceres, en específico de pulmón, laringe, boca, faringe, esófago, riñones, vejiga urinaria y próstata. Los factores de riesgo principales de estos tipos de cánceres y de la aterosclerosis (que prelude la patología cardiovascular) son el tabaquismo y el alcoholismo, adicciones que alteran las homeostasis mineral y vitamínica y se asocian a la manifestación de un evento patológico común de las enfermedades consideradas: el estrés oxidativo, de acuerdo con un reciente estudio realizado por el investigador cubano en Química Médica Profesor Auxiliar *Ramírez-Esteva* y sus colaboradores.¹⁴ La data presentada contiene evidencias suficientes para inferir que, la ingestión elevada de alcohol da lugar a un cuadro clínico de hipocincemia (menos de 10 $\mu\text{moles/L}$), y a cantidades en exceso de especies reactivas del oxígeno, que determinan las disfunciones hepática y pancreática, presentando el hígado un aprovechamiento insuficiente de la vitamina A y del ácido fólico, con daño oxidativo en los tejidos de esos órganos, pérdida de la capacidad cognitiva y depresión del sistema inmunológico, mientras que por otra parte el consumo excesivo de alcohol y la aspiración continuada del humo del tabaco, desplazan de forma extrema la homeostasis del zinc hacia una hipozincemia muy baja (menos de 5 $\mu\text{moles/L}$, y a niveles muy altos de especies reactivas del oxígeno. Se produce la represión de la expresión de IL-10 en los pulmones, hay inflamación en estos órganos, y daño oxidativo en el tejido alveolar, lo que facilita la manifestación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y potencia el desarrollo de cáncer pulmonar.¹⁴

Por otra parte, de acuerdo con la data experimental presentada por el investigador francés Doctor *Quilliot*¹⁰ la hiperglucemia, es responsable por el aumento de la excreción urinaria de zinc, la disminución del nivel plasmático de zinc, la disminución de la actividad del superóxido dismutasa, y por tanto de la capacidad antioxidante del zinc y de su potencial inmunológico. Puede añadirse que como consecuencia de la manifestación de hipozincemia disminuye la estimulación de la secreción de insulina y por tanto de la expresión en el hígado del Factor de Crecimiento Insulino Dependiente I (IGF-I), mediador principal de la Hormona de Crecimiento (GH) secretada en el lóbulo anterior de la glándula hipófisis,¹⁵ aunque debe tenerse presente que el incremento en plasma del nivel de zinc no modifica la sensibilidad de la insulina.¹⁶ Los resultados satisfactorios obtenidos con la inclusión de sulfato de zinc en el tratamiento de la neumonía severa en niños pequeños vincula la susceptibilidad infantil a la afecciones respiratorias con el déficit plasmático de zinc¹⁷ Otros estudios han comprobado la relación entre el déficit de zinc y otros nutrientes en la lesión macular,^{18, 19} e incluso el trastorno inmune debido al déficit de zinc ha sido bien fundamentado.^{20,21} Sin embargo la relación entre los estadios del proceso crecimiento-desarrollo humano y el nivel plasmático de zinc, no ha podido ser establecido de forma concluyente. El objetivo de la presente revisión es relacionar fluctuaciones de la homeóstasis del zinc con estadios del crecimiento-desarrollo humano.

VALORES DE ZINC PLASMÁTICO RELACIONADOS CON ESTADIOS DEL CRECIMIENTO-DESARROLLO HUMANO

El nivel mínimo normal de zinc de este valor se considera *zinc plasmático deficitario: ligero*, hasta un 10 % menor; *moderado*, un déficit entre un 10 y un 20 %; *severo*, valor deprimido por más del 50 %. El ciclo vital crecimiento-desarrollo comienza con la fecundación, la posterior implantación del cigoto crecido y modificado²² y la gestación, estadio en el cual el feto es muy vulnerable al nivel inapropiado de micronutrientes que recibe de la madre; el déficit de zinc de ligero a moderado es factor de riesgo principal en los nacimientos prematuros y la baja talla de los neonatos.²³⁻²⁵

En la investigación realizada por el profesor *Lønnerdal* y colaboradores, los resultados muestran que el aumento en la concentración de hierro en los fetos con deficiencia de zinc se manifiesta el día 19 de la gestación del grupo de estudio de ratas embarazadas, o sea, demasiado tarde para ser involucrada en un evento teratogénico. Aunque la concentración ⁵⁹Fe en la sangre entera no difiere entre el grupo zinc-deficiente y el de control, la sangre de las ratas embarazadas zinc-deficiente contienen una mayor concentración de ⁵⁹Fe en la fracción plasma.²⁶ En la dirección contraria va el estudio del Doctor Barone y otros colegas, cuya data muestra que para una dieta elevada de zinc se ve una concentración más alta de Cu en plasma que la del grupo de control en ratas con zinc normal, pero ninguna alteración en la concentración de Cu en la placenta o en el plasma fetal. Este estudio indica que la captación placentaria de Cu no es afectada por una dieta de Zn alta. Pero si se alcanza una concentración de Zn mayor en la placenta del grupo de ratas con dieta alta en zinc, en relación con el grupo de dieta normal; esto conduce a resultados de concentraciones anormalmente altas de Cu, Fe y Zn en el feto, sugiriendo que un desbalance en el consumo mineral materno es deletéreo al acrecentamiento normal de metales divalentes en el feto, y puede inferirse de la data reportada que esto puede propiciar el desarrollo de patologías hereditarias en el neonato asociadas a altos niveles de hierro y cobre.²⁷

Después del nacimiento, comienza la etapa de la lactancia y entonces el cuerpo en conjunto crece de prisa, la longitud total aumenta casi la mitad y el peso suele triplicarse. Este ritmo de crecimiento se mantiene hasta los 36 meses. Los minerales más involucrados en esta etapa del crecimiento-desarrollo resultan ser el calcio y el zinc, de acuerdo con la investigación realizada, con una muestra de 120 niñas y niños chinos saludables, por el Doctor *Xiaojun Ji* y otros especialistas del Hospital Universitario de Qingdao, afiliado a la Universidad de Qingdao, República Popular China.²⁸ Los valores de calcio y zinc, por edades de los niños estudiados, se reportan en la Tabla 1, donde n es el tamaño de las muestras de estudio.

De la tabla 1, teniendo presente que del 10-20 % del zinc en sangre total se encuentra en el plasma,⁴ y en base a un ajuste por exceso de los intervalos de valores para el zinc en la tabla, los autores del presente trabajo construyeron la tabla 2. Por otra parte, debe tenerse presente que la calcemia es equivalente al contenido plasmático de calcio. La data presentada por el Doctor *Xiaojun Ji* demuestra la existencia de una correlación positiva débil entre los niveles en sangre de Ca y Zn, y entre el incremento gradual de los niveles de Ca y Zn en sangre con el aumento de la edad de los niños hasta los 36 meses.²⁸

Tabla 1. Niveles en sangre total de Ca y Zn por grupos de edades hasta 36 meses

Edad en meses	n	Ca, mmol/ L	Zn, μ mol/ L
< 6	42	1.52 – 1.96	37.51 – 52.73
6 – 12	44	1.32 – 1.72	48.03 – 64.31
>12 a 36	34	1.65 – 2.03	54.90 – 79.32

Tabla 2. Intervalos de valores Zn en plasma por grupos edades hasta 36 meses

Edad en meses	N	Intervalo de Zn (μ mol/L)
< 6	42	5.3 – 10.6
6-12	44	6.4 – 12.8
>12 a 36	34	6.9 – 13.8

La revisión de data presentada por el Profesor Mitsutaka Kimura y colaboradores de la Facultad de Odontología de la Universidad de Kyushu, Fukuoka, Japón,²⁹ muestra que en la osificación endocondral del cóndilo mandibular en ratas en crecimiento, para el grupo con déficit de calcio en la dieta, aumentó el ancho de los condrocitos, disminuyó la matriz calcificada alrededor del condrocito y se hizo mayor el número de condroclastos, y a su vez, se dañó en la matriz ósea la formación del hueso y se aceleró la resorción ósea, causada por una disminución en el número y actividad de los osteoblastos, junto con el incremento del número y la actividad de los osteoclastos, mientras que para el grupo con déficit de zinc en la dieta, se disminuyó la anchura de los condrocitos, se aumentó la matriz calcificada alrededor de los condrocitos y se incrementó el número de condroblastos, y además se favoreció la remineralización del hueso, promovida por un incremento en el número y la actividad de los osteoblastos, y asociada a la disminución del número y la actividad de los osteoclastos. Todo lo anterior sugiere finalmente que, la deficiencia de calcio o de zinc puede reducir la masa ósea en la fase de crecimiento.²⁹

La conocida interacción de colaboración entre el calcio y el zinc en la osteogénesis, sufre una diferenciación de funciones en la osificación endocondral,²⁹ y luego se transforma en una relación de competencia en la formación del esmalte que cubre los dientes, según los datos que se discuten a continuación. Está cubierta dental está compuesta por hidroxiapatita, un fosfato de calcio cristalino, que hace a los dientes muy resistentes a la compresión. Un contenido relativamente alto de zinc se encuentra incorporado en el esmalte antes de la erupción, pero después de la erupción, la concentración de zinc en la superficie de los dientes aumenta, sugiriendo que alguna incorporación ocurre durante la exposición post-eruptiva a los fluidos orales como la saliva. Se presume que el zinc reemplaza al calcio en el enrejado cristalino de la hidroxiapatita, con preferencia en la posición Ca(II), mientras que en la fluorapatita o hidroxiapatita fluorada, la posición preferida a sustituir en la red cristalina sería Ca(I). El radio iónico menor del catión zinc en relación con el catión calcio (presente en la hidroxiapatita naturalmente originaria) facilita la rápida coordinación de los átomos de oxígeno en torno al catión zinc; la naturaleza covalente de los ligandos oxígeno-zinc disminuye la solubilidad en pH ácidos de la hidroxiapatita zinc sustituida en relación con la hidroxiapatita originaria dada la naturaleza iónica de los ligandos calcio-oxígeno.³⁰⁻³³

En la revisión de literatura en relación con el zinc en la boca, sus interacciones con el esmalte dental y los posibles efectos en las caries, realizada por el odontólogo estadounidense Doctor Lynch³⁴ se reportan concentraciones de zinc en la saliva en el intervalo de 0.05 a 0.250 ppm. El Doctor Lynch fundamenta su estudio en los efectos obtenidos con la aplicación de pastas dentífricas fluoruradas con adición de zinc. La data presentada muestra que el zinc es sustancialmente bueno para los dientes, y en concentraciones elevadas en las pastas dentífricas puede persistir durante muchas horas en la placa y la saliva, y en los ensayos clínicos en presencia de caries la adición de zinc a las pastas dentífricas fluoruradas no tuvo efecto alguno en su habilidad de reducir las caries. Se observó que bajas concentraciones de zinc en la pasta dentífrica pueden incidir tanto en la desmineralización como en la remineralización del esmalte; en el primer caso, porque el zinc es prontamente desorbido de la hidroxiapatita por el calcio que es muy abundante en la placa y la saliva; pero a pesar de esto, donde los sitios de crecimiento del cristal permanecen aún ocupados por el zinc, se produce un sobrecrecimiento por remineralización.

Pero bajo ciertas condiciones, aún concentraciones bajas de zinc pueden reforzar la remineralización de lesiones en el esmalte, retardando el progreso de la lesión.^{34,35} Cumplidos los 3 años se hace evidente el desarrollo alcanzado por el aparato estomatognático con la aparición de la dentición decidua completa; es el momento en que el niño debe ser capaz de comunicarse verbalmente, articulando palabras de forma correcta, y por lo tanto se ha alcanzado el desarrollo del aparato fonatorio para generar la voz humana. Por otra parte, alcanzada esta edad, el ritmo de crecimiento se hace más lento. Sin embargo, inmediatamente antes de la pubertad el crecimiento se acelera, esto se conoce como brote prepuberal de crecimiento.

La deficiencia de zinc durante la pubertad puede retardar el crecimiento y rezagar el desarrollo de los genitales, y por tanto, la maduración sexual caracterizada en los varones por el crecimiento de los testículos (y por consiguiente del saco escrotal) y del pene, y en las hembras porque el clítoris y los labios menores y mayores se hacen más grandes y marcados; en ambos géneros hay crecimiento del vello en la región púbica y cambios en las mamas: en el masculino, salvo casos particulares más o menos patológicos, la mama se atrofia por completo, mientras que en el femenino, se desarrollan las mamas, generalmente de manera no simultánea, hasta alcanzar el esperado aspecto de forma y volumen habituales. El desarrollo de las mamas es uno de los signos de la madurez sexual femenina.³⁶

En el estudio descriptivo realizado en una muestra de estudiantes universitarias argentinas, con edades que oscilaron entre 19 y 25 años, sólo el 6,3 % presentó valores de zinc en plasma menores de 10.7 $\mu\text{mol/L}$ (<70 $\mu\text{g/dL}$), mientras que el resto estuvo dentro del intervalo de 11.5 - 17.5 $\mu\text{mol/L}$ (95 ± 20 $\mu\text{g/dL}$) que caracterizó la homeostasis del zinc en este estadio, presentando una media de 14.5 $\mu\text{mol/L}$ (95 $\mu\text{g/dL}$).³⁷ Esta prevalencia es superior a la de los muchachos estadounidenses de 9-19 años de edad: de 1.0 % para los varones y de 1.3 % para las hembras, aunque inferior a la media de Europa continental que es del 8 %, ³⁸ pero superior a la prevalencia entre los adolescentes británicos de 11-14 y de 15-18 años de edad que para los grupos fue, respectivamente, muchachos 0 y 2 %, y muchachas 2 y 5 %.³⁹ Si comparamos con las medias de zinc plasmático reportadas en otros estudios con jóvenes, realizados en Brasil⁴⁰ y México ⁴¹ se reportan valores de 15.0 y 14.5, respectivamente. Luego, teniendo presente que estos tres países, Argentina, Brasil y México son los de mayor superficie y población en América Latina, y asumiendo para los valores de zinc plasmático una distribución normal estándar, es consistente con la data analizada una tendencia a estabilizar la homeostasis de zinc plasmático, al final de la pubertad y el inicio de la juventud y la adultez, en el intervalo de valores 10-20 $\mu\text{mol/L}$, por lo menos para el subcontinente de referencia. La asociación entre los niveles plasmáticos de calcio y zinc obliga a una digresión: la homeostasis del calcio plasmático alcanza su estabilidad en el intervalo de valores de 2.1-2.6 mmol/L, equivalente a valores de 8.5-10.5 mg/dL.⁴²

La obesidad disminuye el nivel de zinc plasmático en el niño y en el adolescente, constituyendo un factor de riesgo propiciatorio de una baja talla y un desarrollo sexual insuficiente.⁴³⁻⁴⁵ La obesidad conspira también contra la capacidad reproductora de la mujer. La literatura⁴⁶ reporta una homeostasis del zinc plasmático estabilizada en un intervalo de valores con la cota inferior por debajo de 10 mmol/L, aunque realmente el déficit evidente de zinc se muestra en el eritrocito (tabla 3), para mujeres fértiles brasileñas de 20-50 años. En la publicación de referencia se presenta una asociación inversa significativa entre el nivel eritrocitario de zinc y el índice de masa corporal (IMC), con intervalo de valores próximo al del grupo control (tendencia 10-15 $\mu\text{mol/L}$) pero alejado del intervalo esperado para la edad adulta (10-20 mmol/L).⁴⁶

Tabla 3. Intervalos de zinc plasmático y eritrocitario en mujeres premenopáusicas

Zn plasmático, control, $\mu\text{mol/L}$	Zn plasmático, obesas, $\mu\text{mol/L}$	Zn eritrocitario, control, $\mu\text{mol/L}$	Zn eritrocitario. Obesas, $\mu\text{mol/L}$
10.0–13.0 $\mu\text{mol/L}$	9.7–12.4 $\mu\text{mol/L}$	4.8– 9.1 $\mu\text{mol/L}$	3.1–7.8 $\mu\text{mol/L}$

La regulación hormonal de la obesidad por la leptina se estudió por los especialistas ingleses doctores *Friedman* y *Halas*.⁴⁷ En ese mismo año de 1998 la investigadora estadounidense Doctora Ananda Prasad publicó, su estudio dónde ella demuestra que la disminución en el nivel plasmático de la leptina es una respuesta al déficit de zinc, y que un incremento en el nivel de zinc plasmático estimula al aumento del nivel plasmático de leptina.⁴⁸ Con la posterioridad otros especialistas han experimentado en cuanto a la relación entre los niveles plasmáticos de leptina y de zinc y el efecto de semejante asociación en la regulación de la insulina y el control del estrés oxidativo en los pacientes diabéticos obesos.^{16,49,50} En una reciente investigación de una grupo de profesores de la Universidad de Hail, Hail, Reino de la Arabia Saudita (KSA) quedó en evidencia la asociación entre el incremento de la tasa de sobre peso/obesidad en niños y adolescentes y la dieta deficiente en micronutrientes antioxidantes, lo que afecta sensiblemente el crecimiento y el desarrollo en esos estadio.⁵¹

En el proceso del crecimiento-desarrollo humano, el envejecimiento o senectud constituye el último estadio, caracterizado por la disminución genérica del metabolismo anabólico, el descenso de la reserva homeostática⁵² y la manifestación de enfermedades degenerativas relacionadas con la edad como la diabetes mellitus tipo 2 (DM 2),⁵³ la osteoporosis involutiva,⁵⁴ la insuficiencia renal,⁵² la aterosclerosis,⁵⁵ todas asociadas con el aumento del estrés oxidativo. La peroxidación lipídica propicia la aterosclerosis y está vinculada con el envejecimiento, aunque no sea la única fuente de radicales libres.⁵⁵

En la revisión de literatura realizada por el patólogo estadounidense profesor *Saif Khan*, de la Facultad de Medicina de la Universidad de la Florida, Gainesville,⁵⁶ se demuestra que el estrés oxidativo es un eslabón entre la nefrolitiasis y la obesidad, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad crónica del riñón y el síndrome metabólico, mientras que los estudios de los doctores *Wong* y *Ho*,⁵⁷ y de la doctora *Ananda Prasad*,⁵⁸ confirman la vinculación del déficit de zinc y la edad en la manifestación de enfermedades inflamatorias.

En un trabajo realizado por la Doctora *Ela Céspedes Miranda* y colaboradores del Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Tunas⁵⁹ en base a una muestra de adultos mayores sanos en el intervalo de edades de 60-90 años, se presentan diferencias estadísticamente significativas por genero para los valores inferiores de zinc plasmático, algo diferentes numéricamente a los reportados en un estudio posterior realizado por un equipo multidisciplinario de la Universidad Federal de Río Grande del Norte en base a un grupo estudio de adultos con edades superiores a los 60 años, donde el grupo control de jóvenes estudiantes universitarios presenta una homeostasis del zinc estabilizada en el intervalo de 10–20 $\mu\text{mol/L}$.⁶⁰

Muy importante resulta el poder constatar en el trabajo de la Doctora Céspedes y colaboradores,⁵⁹ la mayor actividad de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa en el adulto mayor con referencia a la presentada en los jóvenes, hecho congruente con un incremento significativo del estrés oxidativo sistémico en el envejecimiento, lo que moviliza intracelularmente al zinc plasmático, propiciando el que su homeostasis no restablezca el intervalo normal de valores para el estadio, excepto si se produce un incremento en la ingesta del micronutriente antioxidante. Cumplido el objetivo propuesto, se pudo construir la tabla 4 en base a la presentación de la data ya discutida, contentiva de los intervalos estabilizados aproximados de valores para la homeostasis del zinc según los estadios del proceso de crecimiento-desarrollo y las edades en años. Dado que la osteoporosis senil puede manifestarse precozmente en el hombre adulto con más de 50 años, edad que en la mujer generalmente señala el inicio de la menopausia, se ha preferido en la tabla 4 considerar la adultez en el periodo de 20 a 50 años, y la senectud como un estadio de vida para mayores de 50 años.

Tabla 4. Fluctuaciones en homeostasis Zn plasmático y el crecimiento-desarrollo

Edades en Años	Estadio Crecimiento-Desarrollo	Homeostasis Zinc
1	Lactancia	6 – 13 $\mu\text{mol/ L}$
3	Infancia	7– 14 $\mu\text{mol/ L}$
>3 – 12	Infancia	7 – 14 $\mu\text{mol/ L}$
>12 – 19	Adolescencia	10 – 20 $\mu\text{mol/ L}$
>12 – 19	Adolescencia Post Menarquia	10 – 18 $\mu\text{mol/L}$
20 – 50	Adultez	10 – 20 $\mu\text{mol/ L}$
20 – 50	Adultez Femenina Fértil	10 – 15 $\mu\text{mol/ L}$
>50 – 90	Envejecimiento en Hombres	9 – 12 $\mu\text{mol/ L}$
>50 – 90	Envejecimiento en Mujeres	8 – 12 $\mu\text{mol/ L}$

CONSIDERACIONES FINALES

El crecimiento-desarrollo humano es un proceso con dirección principal dual entre el macronutriente calcio y el micronutriente antioxidante zinc.

El déficit de zinc resulta un factor de alto riesgo, aún en presencia de valores deficitarios de zinc de ligero a moderado, para el nacimiento prematuro de infantes y de niños con baja talla. El déficit de zinc resulta entonces particularmente importante durante la gestación, cuando el feto en vías de crecimiento y desarrollo es muy vulnerable al nivel inapropiado de micronutrientes que recibe de la madre.

La data presentada contiene evidencias suficientes para inferir una asociación débil directa entre el incremento gradual de los niveles plasmáticos de zinc y calcio con el aumento de la edad durante la infancia y la adolescencia.

La interacción de colaboración entre el calcio y el zinc en la osteogénesis, sufre una diferenciación de funciones en la osificación endocondral, y se transforma en una relación de competencia en la formación del esmalte que cubre los dientes.

La homeóstasis del zinc plasmático estabilizada en un intervalo de valores normales para un estadio dado propicia el crecimiento necesario y el desarrollo orgánico y sistémico suficientes en dicho estadio. Se manifiesta una tendencia al incremento de los niveles plasmáticos de zinc con el aumento de la edad, con sesgos debidos al sobrepeso/obesidad masculino y femenino, y la fertilidad productiva de la mujer. El envejecimiento es un momento de involución en aquella tendencia.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lehninger AL Principios de Bioquímica de Lehninger. 7 ed. Barcelona: Editorial Omega; 2015.
2. Maret W. The function of zinc metallothionein: A link between cellular zinc and redox state. *J Nutr.* 2000;130:145-5S.
3. Salomons NW. Update on zinc biology. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(Suppl 1):8-17.
4. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: National Academy Press. 2001:82-109;442-8.
5. Cao J, Bobo JA, Liuzz JP, Cousins RJ. Effects of intracellular zinc depletion on metallothionein and ZIPS transporter expression and apoptosis. *J Leukoc Biol.* 2007;70(4):559-66.
6. Díaz García CM, Álvarez González JL. Aspectos fisiológicos del catión cinc y sus implicaciones cardiovasculares. *Rev Cubana Invest Bioméd [Internet].* 2009 Jun [citado 2017 Abr 30];28(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200002&lng=es
7. Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull.* 2007;28:403S-29S.

8. Pérez Cantero A. Zinc y rendimiento deportivo. Buenos Aires: Revista Digital [Internet]. 2007 Dec [citado 2017 Mar 19];12(113). Disponible en: <http://www.efdeportes.com/>
9. Traboulsie A, Chemin J, Chevalier M, Quignard F, Nargeot J, Lory P, et al. Subunit-specific modulation of T-type calcium channels by zinc. *J Physiol*. 2007;578:159-71.
10. Quilliot D, Dousset B, Guerci B, Dubois F, Drouin P, Ziegler O. Evidence that diabetes mellitus favors impaired metabolism of zinc, copper, and selenium in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2001 Apr;22 (3):299-306.
11. Ramírez Esteva OE, Cutiño Clavel I, Núñez Bourón AI, Ley López LR. Alteraciones en el metabolismo del calcio y el zinc asociadas a la presencia de daño óseo trabecular. *Portales Médicos*. 2013 [citado 13 Mar 2014];VIII(9). Disponible en: http://www.portalesmedicos.com/revista/vol08_n09.htm
12. Ramírez Esteva OE, Cutiño Clavel I, Núñez Bourón AI, Cáceres Diéguez A. Alteraciones del metabolismo de calcio, cobre, selenio, zinc, asociadas a procesos inflamatorios en hígado y páncreas. *Portales Médicos*. 2013 [citado 13 Mar 2014];VIII (9). Disponible en: http://www.portalesmedicos.com/revista/vol08_n09.htm
13. Kanazawa I, Yamaguchi T, Masahiro Y, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in Type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):45-9.
14. Ramírez Esteva OE, Cáceres Diéguez A, Benítez Alcántara G, Núñez Bourón AI, Reyes Mediaceja R, Morales Lovaina CE, et al. Repercusiones hepática, pancreática y alveolar y homeostasis alteradas del zinc, vitaminas en tabaquismo y alcoholismo asociados. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2015 Jun [citado 2017 Mar 19];34(2):187-203. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002015000200008&lng=es
15. D'Ercole JA. Insulin-Like Growth Factor-I Stimulation of Growth: Autocrine, Paracrine and/or Endocrine Mechanisms of Action. In, *Insulin-Like Growth Factors*. Second Edition. Saint Austin: Landes Bioscience; 2013.
16. 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. *Rev Méd Chile*. 2006;134(3):279-28.
17. Basnet S, Shrestha PS, Sharma A. A randomized controlled trial of zinc as adjuvant therapy for severe pneumonia in young children. *Pediatrics*. 2012;129(4):701-8.
18. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(10):1417-36
19. Age -Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-15.

20. De la Guardia Peña O, Ustáriz García C, García García MA, Morera Barrios L. Algunas aplicaciones clínicas del zinc y su acción sobre el sistema inmune. Rev Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2011 Abr [citado 2017 Mar 19];27(4):Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol27_4_11/hie02411.htm
21. Punwani D, Simon K, Choi Y, Dutra A, Gonzalez-Espinosa D, Pak E, et al. Transcription factor zinc finger and BTB domain 1 is essential for lymphocyte development. J Immunol. 2012;189:1253-64.
22. Sharma A, Pratap K. Understanding implantation window, a crucial phenomenon. J Hum Reprod Sci. Junio-Abril de 2012;5(1):2-6.
23. Krebs NF. Update on Zinc Deficiency and Excess Clinical Pediatric Practice. Ann Nutr Metab. 2013;62(Suppl 1):19-29
24. Wulf K, Wilhelm A, Spielmann M, Wirth S, Jenke AC: Frequency of symptomatic zinc deficiency in very low birth weight infants. Klin Padiatr. 2013;225:13-7.
25. López de Romaña D, Castillo C, Diazgranados D. Zinc en salud humana II. Rev Chil Nutr Nutr. 2010[citado 2016-12-28];37(2):240-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182010000200014>
26. Lønnerdal B, Hurley LS, Keeen CL. Iron and zinc concentrations and ⁵⁹Fe retention in developing fetuses of zinc-deficient rats. J Nutr. 1987 Nov;117(11):1875-82.
27. Barone A, Ebesh O, Harper RG, Wapnir RA. Placental copper transport in rats: effects of elevated dietary zinc on fetal copper, iron and metallothionein. J Nutr. 1998 Jun;128(6):1037-41.
28. Xiaojun Ji, Hong He, Lisheng Ren, Ji Liu, Chunhua H. Evaluation of blood zinc, calcium and blood lead levels among children aged 1-36 months. Nutr. Hosp. 2014 [citado 2016-12-28];30(3):548-51. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112014001000011&lng=es&nrm=iso.
29. Kimura M, Nishida I, Tofani I, Kojima Y. Effect of Calcium and Zinc on Enchondral Ossification in Mandibular Condyle of Growing Rats. Dentistry in Japan. 2004;40:106.
30. Tang Y, Chappell HF, Dove MT. Zinc incorporation into hydroxylapatite. Biomaterials. 2009;30:2864-72.
31. Terra J, Jiang M, Ellis DE. Characterization of electronic structure and bonding in hydroxyapatite: Zn substitution for Ca. Philos Mag A. 2002;82:2357-77.
32. Matsunaga A. Mechanism of incorporation of zinc into hydroxyapatite. Acta Biomaterialia. 2010;6:2289-93.
33. Quest AFG, Leyton L. Zinc. Linus Pauling Institute, Oregon State University. Diciembre 2012 [citado 2017 Mar 19]. Disponible en: <http://lpi.oregonstate.edu/es/mic/minerals/zinc>

34. Lynch RJM. Zinc in the mouth, its interactions with dental enamel and possible effects on caries; a review of the literature. *International Dental Journal*. 2011;61(Sup3):46-54.
35. López de Romaña D, Castillo C, Diazgranados D. Zinc en salud humana I. *Rev Chil Nutr Nutr* [Online]. 2010 [citado 28 Dic 2016];37(2):234-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182010000200013>], p
36. Anne M. El Zinc y la Pubertad. *Livestrong-com*, socio oficial de la Fundación Livestrong. [Internet]. [Citado 2016 Jan 26]. Disponible en: www.livestrong.com/es/zinc-pubertad-info_13909/
37. Pita Martín de PML, Weisstaub A, Vázquez M, López LB. Niveles de Zinc en Plasma y Glóbulo Rojo en Estudiantes Universitarias. *Rev. Chil. Nutr.* [Internet]. 2009 Sep [citado 2017 Mayo 09];36(3):194-99. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182009000300001&lng=es
38. Pilch SM, Senti FR. Analysis of zinc data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *J Nutr*. 1985;115(11):1393-7.
39. Thane CW, Bates CJ, Prentice A. Zinc and vitamin A intake and status in a national sample of British young people aged 4-18 y. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(2):363-75.
40. Saliba LF, Tramonte VL, Faccin Gerson L. Zinc no plasma e eritrocito de atletas profissionais de urna equipe feminina brasileira de voleibol. *Rev Nutr*. 2006;19(5):581-59
41. De la Cruz-Góngora V, Gaona B, Villalpando S, Shamah-Levy T, Robledo R. Anemia and iron, zinc, copper and magnesium deficiency in Mexican adolescents: National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Méx.* Apr 2012;54(2):135-45.
42. Wallach J. "Valores Normales". En, *Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio*. Tomo I. La Habana: ECIMED; 2012.
43. Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SMF. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinulinemia in obese children and adolescents. *Biol Trace Element Res*. 2004;99:137-50.
44. Griffin IJ, Hicks PD, Liang LK, Abrams SA. Metabolic adaptations to low zinc intakes in premenarcheal girls. *Am J Clinical Nutrition*. August 2004;80(2):385-90.
45. Di Toro A, Marotta A, Todisco N, Ponticiello E, Collini R, Di Lescio R, et al. Unchanged iron and copper and increased zinc in the blood of obese children after two hypocaloric diets. *Biol Trace Elem Res*. 1997;57(2):97-104.
46. Ennes Dourado FF, De Sousa Lima VB, Mello Soares NR, Franciscato Cozzolino SM, Do Nascimento Marreiro D. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women. *Nutr. Hosp.* 2011 Jun [citado 2017 Mayo 09];26(3):650-4. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000300032&lng=es .

47. Friedman JM, Halas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395:763-70.
48. Mantzaros CS, Prasad AS, Beck FWT, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, et al. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr*. 1998;17(3):270-75.
49. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerario AC, Halpern A, Cozzolino SM, et al. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res*. 2006;112:109-18.
50. Konukoglu D, Turhan MS, Ercan M, Serin O. Relationship between plasma leptin and zinc levels and the effect of insulin and oxidative stress on leptin levels in obese diabetic patients. *J Nutr Biochem*. 2004;15:757-60.
51. Alshammari E, Suneetha E, Adnan M, Khan S, Alazzeah A. Growth Profile and Its Association with Nutrient Intake and Dietary Patterns among Children and Adolescents in Hail Region of Saudi Arabia. *BioMed Research International*. 2017 [Cited 2017 April 16]. Available: <https://doi.org/10.1155/2017/5740851>
52. Holgado M, González JM, De Luis, Macías NJF. Teorías sobre el envejecimiento: revisión. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 1994;29(2):84-92.
53. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int*. 2009;84:45-55.
54. Portal-Núñez S, De la Fuente M, Díez A, Esbrit L. El estrés oxidativo como posible diana terapéutica en la osteoporosis asociada al envejecimiento. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2016 Dic [citado 2017 Mayo 18];8(4):138-46. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2016000400007&lng=es
55. Spitteller G. Is lipid peroxidation of polyunsaturated acids the only source of free radicals that induce aging and age-related diseases? *Rejuvenation Res*. 2010;13(1):91-103.
56. Khan SR. Is oxidative stress, a link between nephrolithiasis and obesity, hypertension, diabetes, chronic kidney disease, metabolic syndrome? *Urol Res*. 2012;40(2):95-112.
57. Wong CP, Ho E. Zinc and its role in age-related inflammation and immune dysfunction. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(1):77-87.
58. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol*. 2012;26(2-3):66-9.

59. Cruz Manzano E, Céspedes Miranda E, García Piñeiro JC, Sánchez Domínguez E, Paredes Pérez MC, Álvarez Ramírez D, et al. Estado antioxidante e indicadores de daño oxidativo de una población de ancianos de Las Tunas. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2004 Jun [citado 2017 Jun 09];23(2):92-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002004000200005&lng=es

60. Queiroz de MAC, Almeida MG, Teixeira de Lima OV, Azevedo ND, Costa Lima K, Dos Santos TL, et al. Alteraciones en el Metabolismo del Zinc Relacionadas a la Edad. Rev Chil Nutr. 2008 [citado 2017 Mayo 09];35(2):116-21. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182008000200005&lng=es

Recibido: 12 de Julio de 2017.

Aprobado: 15 de agosto 2017.

Leico Rebeca Ley López. Departamento de Prótesis. Clínica Estomatológica Provincial Docente "Héroes del Moncada", Avenida Guillermon Moncada s/n, e/ Avenida Victoriano Garzón y Perucho Figueredo. Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: leyco@medired.scu.sld.cu