



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Ciencias Naturales

Maestría en Nutrición Humana

# **EL ZINC Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS EN MUJERES DE UNA ZONA RURAL DE QUERÉTARO**

Tesis

Como parte de los requisitos para obtener el grado de

Maestra en Nutrición Humana

Presenta

**Tania Aguilar López**

Santiago de Querétaro, Mayo 2010



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Ciencias Naturales  
Maestría en Nutrición Humana

**EL ZINC Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES CRÓNICO  
DEGENERATIVAS EN MUJERES DE UNA ZONA RURAL DE QUERÉTARO**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Maestra en Nutrición Humana

**Presenta:**

Tania Aguilar López

**Dirigido por:**

Olga Patricia García Obregón

SINODALES

Dra. Olga Patricia García Obregón

Presidente

Dra. Teresa García Gasca

Secretario

M. en A. María del Carmen Caamaño Pérez

Vocal

Dr. Jorge Luis Rosado Loría

Suplente

Dra. Karina de la Torre Carbot

Suplente

Biol. Jaime Ángeles Angeles  
Director de la Facultad

Firma

Firma

Firma

Firma

Firma

Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval  
Director de Investigación y  
Posgrado

Centro Universitario  
Querétaro, Qro.  
Mayo 2010  
MÉXICO

En nuestro país la obesidad es uno de los problemas de salud pública que más preocupan ya que se ha visto su asociación con la alta prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes y la enfermedad cardiovascular, las cuales representan la principales causas de muerte en nuestro país. El papel que juega el zinc en las enfermedades crónico degenerativas es de gran importancia ya que existe evidencia del efecto de la suplementación con zinc en la disminución de marcadores de estrés oxidativo e inflamación; adicionalmente tiene efecto sobre la regulación de la leptina y la insulina. La deficiencia de zinc ha sido ampliamente reportada en individuos obesos, los cuales presentan al mismo tiempo estrés oxidativo e inflamación sistémica de bajo grado, por lo que se cree que ésta podría estar implicada en las co-morbilidades asociadas a esta condición. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre las concentraciones de zinc en plasma con factores de riesgo de obesidad y sus co-morbilidades. Se evaluaron 580 mujeres adultas de siete comunidades del estado de Querétaro, a quienes se les tomaron muestra sanguíneas en ayunas para determinar zinc en plasma, CRP, interleucinas, TNF- $\alpha$ , leptina, glucosa y lípidos. Las evaluaciones antropométricas incluyeron peso, talla, circunferencia de cintura y composición corporal. Se realizaron correlaciones y regresiones lineales controladas por edad, IMC y porcentaje de grasa. De las variables estudiadas, se encontró que a mayor concentración de zinc en plasma mayor índice cintura-cadera, glucosa, colesterol total, triglicéridos y LDL ( $P < 0.05$ ). En el análisis de regresión logística se encontró que a mayor zinc en plasma existe menor probabilidad de presentar niveles de riesgo de interleucinas proinflamatorias. En conclusión, a pesar de que el 80% de las mujeres de la población estudiada presentan sobrepeso u obesidad y más del 90% tiene un porcentaje de grasa por arriba del normal, presentan menor probabilidad de desarrollar co-morbilidades asociadas a un estado pro-inflamatorio principalmente debido al efecto protector del zinc.

(Palabras clave: zinc, obesidad, inflamación)

Obesity has become a major public health problem worldwide. It is associated with a high prevalence of chronic diseases like diabetes and cardiovascular disease, which represent the main causes of death in our country. The role of zinc in chronic degenerative diseases is of great importance, as a result of the evidence of zinc supplementation in reducing oxidative stress and inflammation markers; there have been also reports of its effect on the regulation of the production of leptin and insulin. Zinc deficiency has been widely reported in obese individuals, which in turn present oxidative stress and low-grade systemic inflammation; these two conditions may be involved in the development of the co-morbidities associated with obesity. The aim of this study was to determine the association between plasma zinc concentrations with risk factors of obesity and its co-morbidities. 580 adult women from seven communities of the state of Queretaro, México were evaluated. A fasting blood sample was taken to determine plasma zinc, CRP, interleukins, TNF- $\alpha$ , leptin, glucose and lipids. The anthropometric assessments included weight, height, waist circumference and body composition. The correlations and linear regressions were controlled by age, BMI and fat percentage. Of all the variables studied, we found higher plasma concentration of zinc in higher rates of waist circumference, glucose, total cholesterol, triglycerides and LDL ( $P < 0.05$ ). In a logistic regression analysis we found that the women with higher plasma zinc levels were less likely to have proinflammatory interleukin risk levels. In conclusion, the women of this study, although 80% are overweight or obese and more than 90% have a percentage of fat above normal, are less likely to have co-morbidities associated with a pro-inflammatory state due to the nutritional status of zinc.

(Keywords: zinc, obesity, inflammation)

A mi papá, a mi mamá, a mis hermanas y a mi hermano por apoyarme siempre en lo que he querido hacer.

A todos mis maestros de la maestría en especial a la Dra. Olga, a la Dra. Tere, la maestra Maricarmen, la Dra. Karina y el Dr. Rosado por todo su apoyo académico y profesional, así como las horas de lectura y trabajo en la elaboración de esta tesis.

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>II. ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
El Zinc .....	5
Características Químicas .....	5
Distribución Del Zinc En El Cuerpo .....	5
Absorción .....	6
Biodisponibilidad.....	6
Transporte .....	7
Actividad Biológica .....	8
Funcion Antioxidante .....	9
Metalotioneinas .....	9
Expresión Genética.....	10
Zinc Y Sistema Inmune .....	11
Deficiencia De Zinc .....	12
Deficiencia De Zinc En Mexico .....	13
Indicadores Para El Estudio Del Estado Nutricio Del Zinc .....	14
Obesidad .....	15
Definición Y Causas .....	15
Aspectos Fisiopatológicos .....	16
Obesidad Y Estrés Oxidativo.....	17
Leptina.....	18
Inflamación.....	19
NF-Kb.....	22
PPAR.....	24
Factor de Necrosis Tumoral alfa .....	24
Interleucina-1 .....	25

Interleucina-2 .....	25
Interleucina 6 .....	25
Interleucina-10 .....	26
Interleucina-12 .....	26
Proteina C Reactiva .....	26
Enfermedades Crónico-Degenerativas.....	28
Diabetes .....	28
Diabetes E Inflamación.....	28
Enfermedad Cardiovascular .....	29
Obesidad Y Zinc .....	31
El Zinc En La Regulación Del Apetito .....	31
Zinc Y Leptina .....	32
El Zinc Y Estrés Oxidativo.....	33
Inflamación Y Zinc .....	33
Zinc Y Nfkb.....	35
Zinc Y Citocinas.....	36
Il-2.....	36
Il-6.....	37
Il-10.....	37
CRP .....	38
Zinc e Insulina.....	38
El Zinc En El Metabolismo De Carbohidratos .....	40
El Zinc Y La Resistencia A La Insulina .....	40
El Zinc En La Diabetes.....	42
El Zinc En La Enfermedad Cardiovascular .....	42
Zinc, Diabetes Y Enfermedad Cardiovascular.....	43

<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b> .....	46
Hipotesis.....	48
Objetivo General .....	48
Objetivos Específicos.....	48
<b>V. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>50</b>
Tipo De Estudio .....	50
Población De Estudio.....	50
Evaluación Antropométrica.....	52
Composición Corporal.....	53
Evaluación Bioquímica .....	53
Evaluación De La Dieta .....	55
Análisis Estadístico .....	55
<b>VI. RESULTADOS</b> .....	<b>56</b>
Características De La Población.....	57
Sobrepeso Y Obesidad.....	57
Porcentaje De Grasa.....	57
Perfil De Lípidos.....	59
Zinc En Plasma.....	59
Citocinas .....	59
Regresión Logística.....	60
Razones De Momios.....	64
Asociación Entre Niveles De Inflamación Y Zinc En Plasma .....	64
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>69</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>77</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>90</b>



**CUADROS**

2.1. Factores fisiológicos y experimentales que inducen la síntesis de MT.....	10
2.3. Prevalencia de deficiencia de zinc en mujeres en edad reproductiva en México .....	13
2.4. Biomarcadores de inflamación de interés en los últimos años .....	20
2.5. Orige y funciones de las citocinas en el sistema inmune.....	27
5.1. Riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad de acuerdo con la circunferencia de cintura.....	52
6.1. Características generales de las mujeres incluidas en el estudio .....	57
6.2. Prevalencia citocinas dependiendo de sus concentraciones en plasma.....	57
6.3. Asociación de zinc en plasma con variables antropométricas y bioquímicas.....	62
6.4. Razón de Momios entre zinc en plasma y citocinas.....	65

**FIGURAS**

2.1. Transporte del zinc a través del enterocito .....	8
2.2. Regulación del Hambre .....	19
2.3. Mecanismos implicados en la inflamación de bajo grado en la obesidad .....	21
2.4. Mecanismo de activación de NFκB. ....	23
2.5: Panorama general de las alteraciones hormonales e inflamatorias durante la obesidad, la enfermedad cardiovascular y la diabetes. ....	30
2.6. Interacción entre zinc y factores de inflamación que predisponen el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. ....	34
2.7. Efecto del zinc sobre la activación de NF-κB.....	36
2.7. Síntesis de Insulina .....	39
6.1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad según el IMC. ....	57
6.2. Porcentaje de grasa.....	57
6.3. Perfil de lípidos de las mujeres estudiadas .....	58
6.4. Prevalencias de deficiencia de zinc y de concentraciones normales de zinc en plasma .....	59
6.5. Prevalencia de niveles bajos, medios y altos de citocinas .....	59
6.6. Asociación entre índice cintura-cadera y zinc en plasma .....	61
6.7. Asociación entre glucosa y zinc en plasma .....	62
6.7. Asociación entre colesterol total y zinc en plasma .....	62
6.8. Asociación entre triglicéridos y zinc en plasma.....	63
6.9. Asociación entre LDL y zinc en plasma.....	664
6.10. Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de interleucina 8 .....	65
6.11. Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de interleucina 1 .....	65

**FIGURAS**

6.12. Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de interleucina 6 .....	66
6.13. Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa .....	66
6.14. Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de interleucina 12 .....	67

# I. INTRODUCCIÓN



En México actualmente estamos enfrentando una etapa de transición nutricional (FAO, 2008) en la que coexisten deficiencias de micronutrientes con enfermedades crónicas degenerativas (Cediel et al, 2009). El problema de la obesidad en nuestro país ha alcanzado cifras nunca antes vistas; la prevalencia de sobrepeso y obesidad aumentó en un 20% en menos de 10 años (Rivera-Dommarco et al, 2001; Olaiz et al, 2006). El desequilibrio en la ingestión de alimentos, el exceso de calorías en la dieta y la falta de actividad física hacen que se establezca esta enfermedad y con ella una serie de alteraciones metabólicas que comprometen la función normal del adipocito (Cabezas- Cerrato y Araujo Vilar, 2004).

El tejido adiposo a diferencia de lo que se había creído por muchos años, no es solo un reservorio de energía sino que también funge como órgano endócrino capaz de regular la función de muchas células a través de la producción de adipocitocinas. En la obesidad la hipertrofia del tejido adiposo provoca una alteración en la función del mismo, lo que induce la producción de citocinas. Muchas de estas citocinas, tales como el factor de necrosis tumoral alfa o la interleucina-6, tienen funciones importantes en la activación de la respuesta inflamatoria, por lo que a la obesidad se le ha considerado como una enfermedad inflamatoria de bajo grado (Zulet et al, 2007). Al mismo tiempo la obesidad cruza por un estado de estrés oxidativo continuo, consecuencia de los mismos procesos inflamatorios y la desregulación de éstos por deficiencias nutrimentales (Prasad, 1991).

Por otro lado la deficiencia de nutrientes es un problema común en nuestro país a pesar de la gran prevalencia de obesidad (Rivera-Dommarco et al, 2001). Se ha visto que es la misma obesidad la que conlleva un estado de deficiencia de nutrientes, así como la deficiencia de nutrientes podría estar relacionada con la obesidad (Vincent et al, 2007); uno de estos nutrientes es el zinc.

La deficiencia de zinc se ha relacionado con una disminución en la respuesta inmune, disminución en el crecimiento y problemas cognitivos (Rosado et al, 1998), pero también ha sido ampliamente observada en individuos obesos y diabéticos, así como en personas con algún tipo de enfermedad vascular (Shingh et al, 1997; Marreiro et al, 2004; Gracia et al, 2009). Esto hace pensar que el zinc podría estar implicado en el proceso de regulación de estas enfermedades.

El papel que juegan el estrés oxidativo y la inflamación en la etiología de las enfermedades crónico-degenerativas ha sido ampliamente estudiado, así como la relación de estos dos estados con la obesidad (Soinio et al, 2007). La manera en la que el zinc podría estar involucrado en estas patologías es compleja, ya que el zinc posee diversas propiedades biológicas.

Ninguna de las funciones reguladas por el zinc es más importante que la otra. El zinc posee actividad anitoxidante, al formar parte de una serie de enzimas cuya función es combarrir a los radicales libres (Prasad, 1991); tiene funciones a nivel genético al formar parte de muchos factores de transcripción y a su vez formar parte de las moléculas denominadas dedos de zinc, las cuales son esenciales en la unión del factor de transcripción al ADN; tiene funciones estructurales y de señalización al formar parte de las membranas celulares; tiene efectos antiinflamatorios al propiciar la inhibición en la transcripción de citocinas proinflamatorias (Koropatnick y Zalups, 1997; Zoli *et al*, 1998; Costarelli, 2009); tiene funciones en la estabilización de moléculas como la insulina y en la producción de adipocitocinas como la leptina (Mantzoros, 1998; Chausmer, 1998).

De tal forma que el zinc parece estar involucrado en casi todos los procesos que regulan al organismo y su homeostasis por lo que es de gran interés conocer de que forma el zinc puede contribuir a la presencia de obesidad y factores de riesgo de enfermedades crónico-degenerativas.

# II. ANTECEDENTES



## EL ZINC

El zinc forma parte de los elementos denominados traza y es uno de los mayores subgrupos de micronutrientes que han tenido mayor impacto e importancia en la nutrición y la salud humana (Hambidge, 2000). El zinc fue reconocido como un elemento diferente en el año de 1509, pero no fue sino hasta 1934 que se le reconoció como un mineral esencial en plantas y animales. Posteriormente durante la Segunda Guerra Mundial se observó que pacientes chinos desnutridos presentaban concentraciones bajas de zinc y no fue hasta entonces que surgió evidencia de la deficiencia de zinc como tal en humanos (King y Keen, 2002). Por otro lado, su potencial biológico tardó mucho en ser reconocido debido a que el zinc posee propiedades químicas y biológicas que actúan en muchos procesos donde están involucradas cientos de proteínas diferentes; para la década de los 50's la mayoría de enzimas dependientes de zinc habían sido descubiertas (Wolfgang, 2001).

### CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

El Zn se presenta en la naturaleza en forma de cinco isótopos estables:  $^{70}\text{Zn}$ ,  $^{68}\text{Zn}$ ,  $^{67}\text{Zn}$ ,  $^{66}\text{Zn}$  y  $^{64}\text{Zn}$  siendo el último el más abundante. En los sistemas biológicos el zinc se encuentra casi siempre en estado divalente (King y Keen, 2002). Tiene una gran afinidad para unirse a electrones, lo que le permite interaccionar con aminoácidos y formar enlaces cruzados entre polipéptidos modificando la estructura y función de las proteínas (Rosado, 2005). Posee además afinidad por los grupos tiol e hidroxilo y ligandos ricos en nitrógeno como donador de electrones, razones por lo que el zinc se ve involucrado en distintos procesos fisiológicos y patológicos en el organismo (King y Keen, 2002).

### DISTRIBUCIÓN DEL ZINC EN EL CUERPO

El segundo mineral traza más abundante en el cuerpo humano después del hierro es el zinc (Vasto et al, 2006). En el organismo, existen entre 2.5 y 3 gramos aproximadamente de zinc (Lowe et al, 2004); el 85% de este se encuentra en el músculo y el hueso, mientras que la concentración en plasma es de solo el 0.1% (Rosado, 2005). El 80% del zinc plasmático se transporta a través de la albúmina. En los tejidos tales como el hígado también se conservan reservas móviles de zinc, que pueden ser utilizadas para las diferentes funciones biológicas que este mineral efectúa (Vasto et al, 2006).



Debido a que el cuerpo humano no puede almacenar zinc, su ingestión constante es necesaria. Se puede obtener de fuentes alimentarias como carnes rojas y mariscos, así como de cereales. Sin embargo estos últimos alimentos también contienen ácido fítico. En general las dietas con bajo contenido de proteína animal y altas en ácido fítico contribuyen a la alta incidencia de deficiencia de zinc (Vasto et al, 2006).

## **ABSORCIÓN**

Después de la ingestión a través de la dieta, la absorción del zinc está en función de la solubilidad de los compuestos de zinc en el sitio de absorción y del estado o necesidad del cuerpo. El pH gástrico extrae el zinc de los alimentos de manera relativamente fácil; cuando el pH se eleva, el zinc tiende a unirse a compuestos orgánicos. Compuestos de alto peso molecular como el ácido fítico, forman compuestos poco solubles y reducen la absorción de zinc por lo que contribuyen con la deficiencia de éste (King y Keen, 2002). En general todos los alimentos de origen animal al ser digeridos, liberan aminoácidos o péptidos que contienen lisina con los cuales se forman complejos solubles que contribuyen a la absorción del zinc en el intestino delgado. Por otro lado, los alimentos de origen vegetal tales como los cereales, leguminosas y oleaginosas presentan, además del ácido fítico, concentraciones elevadas de fibra dietética, la cual arrastra e inhibe la absorción de zinc. Existen otros nutrimentos como el calcio que también puede formar complejos con el zinc e inhibir su absorción (Rosado, 1998), además de que la competencia entre el zinc y otros elementos por el sitio de unión de las células de la mucosa también influye en la absorción y biodisponibilidad (King y Keen, 2002).

## **BIODISPONIBILIDAD**

El suministro neto de zinc al organismo va a depender de la biodisponibilidad y la cantidad total de zinc en la dieta. Las fuentes de zinc a partir de ésta son variadas y las concentraciones de zinc oscilan entre los 0.02 mg / 100 g hasta los 75 mg / 100 g en alimentos como los mariscos. En general los alimentos de origen animal suministran alrededor del 70% del zinc consumido por la población de EE.UU. y la ingestión promedio en dietas mixtas varía entre 8.6 a 14 mg de zinc al día (King y Keen, 2002).

La deficiencia de zinc se puede presentar por una disminución en el consumo, por un aumento en las necesidades del organismo, por una disminución en la biodisponibilidad del nutrimento o por una disminución en la capacidad de absorción del organismo (Rosado, 1998).

En un estudio realizado en México en zonas rurales, se observó que la ingestión de zinc se limita al consumo de alimentos de origen vegetal. El consumo de zinc a partir de la dieta es el mismo tanto en zonas rurales como en zonas urbanas, sin embargo la cantidad de ácido fítico contenida en la dieta rural es de 18 veces la de la urbana. De igual forma, la cantidad de fibra dietética es 4 veces mayor mientras que la de calcio es 1.8 veces más elevada en la dieta rural. Por lo tanto, aunque la ingestión de zinc sea adecuada, la biodisponibilidad afecta de manera importante la utilización final del nutrimento para las necesidades del organismo (Rosado et al, 1992)

## **TRANSPORTE**

La mayor parte del zinc ingerido se absorbe en el yeyuno (Rosado, 2005). El zinc al ser un ion hidrofílico no es capaz de pasar a través de la membrana celular por difusión pasiva. En general el transporte de zinc ha sido descrito como saturable y no saturable dependiendo de factores como el pH y la temperatura. El zinc dietario es presentado a los enterocitos por diferentes tipos de moléculas incluyendo péptidos y nucleótidos de diferentes afinidades de unión (Cousins y McMahon, 2000). La Figura 2.1 muestra el mecanismo de absorción y transporte del zinc dentro de la célula intestinal.

Ya en el organismo, el zinc se une transitoriamente a proteínas que no son necesariamente proteínas de zinc (Wolfgang, 2009). La mayor parte se une a la albúmina para posteriormente distribuirse en el organismo y ser metabólicamente activo (Rosado, 2005). Una vez absorbido, la concentración total de zinc en el cuerpo de un adulto varía desde 1.5 g en mujeres hasta 2.5 g en hombres. El zinc está presente en todos los órganos, tejidos, líquidos y secreciones de cuerpo y es un ion principalmente intracelular, ya que el 95% del zinc total del cuerpo se encuentra en las células (King & Keen, 2002; King et al, 2000).

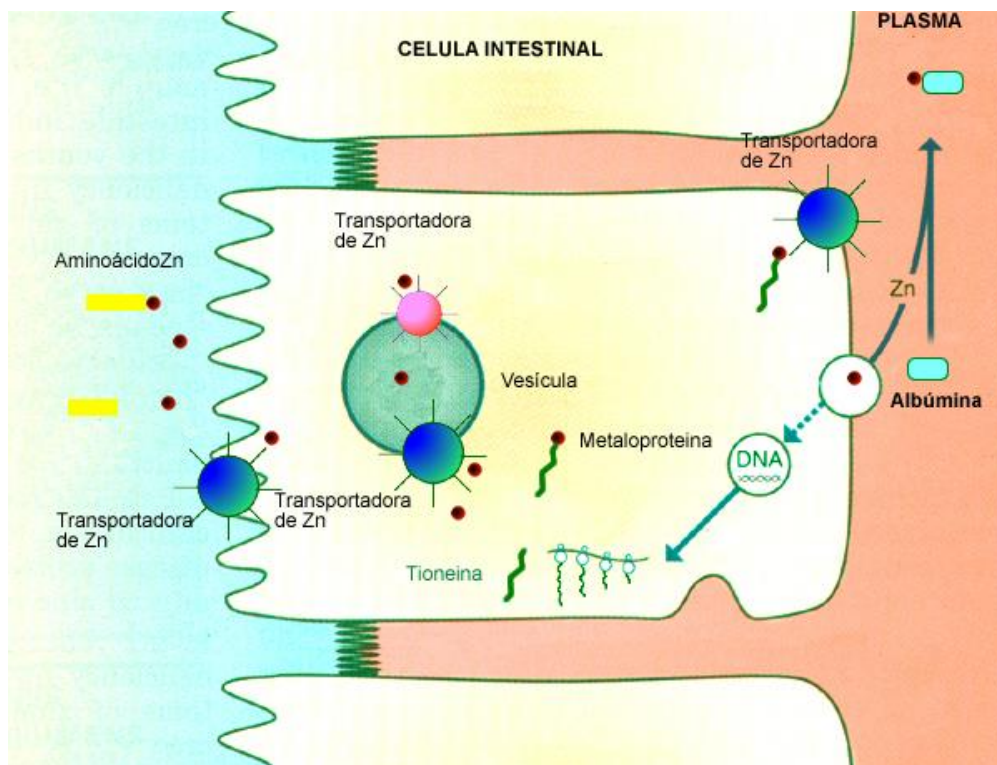


Figura 2.1. Transporte del zinc a través del enterocito (IQB, 2005)

## ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Las funciones biológicas del zinc se pueden dividir en 3: la catalítica, la estructural y la regulatoria. Algunas de las enzimas que contienen zinc más estudiadas son la ARN polimerasa, la alcohol-deshidrogenasa, la anhidrasa carbónica y la fosfatasa alcalina (Rosado, 2005).

Dentro de las propiedades más importantes que posee el átomo de zinc es su habilidad de participar en la unión a ligandos ya que se trata de un metal con funciones biológicas importantes. Una de las propiedades más importantes de este metal es su falta de propiedades redox que en contraste con otros metales, como el hierro o el cobre, le permite su utilización sin riesgos de provocar daños oxidativos (Hambidge, 2000). El zinc posee una serie de propiedades químicas que lo hacen único; participa en una gran variedad de procesos metabólicos y forma parte del sitio catalítico de más de 300 enzimas (Rosado, 1998), por lo menos una enzima de cada clasificación enzimática (Hambidge, 2000), y como cofactor de varias enzimas incluyendo aquellas que regulan la división celular, la diferenciación, la expresión de genes, la apoptosis, la síntesis de proteínas y el metabolismo

de carbohidratos. Es vital para la actividad de una amplia variedad de hormonas como el glucagon, la hormona de crecimiento, la tiroidea, hormonas sexuales y la insulina y mucho se ha estudiado su importante papel en el sistema inmune (Hambidge, 2000; Jing, 2007).

## **FUNCION ANTIOXIDANTE**

Al zinc se le han conferido propiedades antioxidantes. Desde un punto de vista estricto, un antioxidante es cualquier sustancia que interfiere con la reacción de cualquier otra sustancia con el oxígeno. Otra definición resalta que un antioxidante es cualquier sustancia que obstaculiza la reacción de los radicales libres. El zinc sin embargo no entra dentro de ninguna de estas categorías, sino que su efecto es de manera indirecta; es antagonista de algunos metales de transición como el hierro y el cobre los cuales forman iones hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ) a partir de peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y anión superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) por lo que el zinc protege a las células contra una amplia variedad de especies reactivas de oxígeno (Prasad, 2008); también tiene la capacidad de estabilizar a los grupos sulfhidrilo de algunas enzimas evitando así mediante la oxidación de éstas (Powell, 2000; Inoue et al, 2009).

## **METALOTIONEINAS**

El zinc por otro lado también ha sido vinculado con la inducción de algunas sustancias antioxidantes como las metalotioneínas (MT). Las MT son un grupo de proteínas de unión a metales de bajo peso molecular que contienen de 60 a 68 residuos de aminoácidos, de los cuales de entre el 25 y el 30% son cisteína (Powell, 2000). Los grupos sulfhidrilo provenientes de las cisteínas tienen la capacidad de unirse a metales (Brambila-Colombres y Lozano-Zarain, 1999). La unión del zinc a estos ligandos de sulfuro de cisteína permite que se oxiden (secuestrando al zinc) o que se reduzcan (liberando al zinc), por lo que participa en la homeostasis del zinc controlando su disponibilidad (Mocchegiani y Malavolta, 2008). Esto es lo que convierte a las MT en una proteínas redox (Wolfgang M, 2000) ya que tiene funciones importantes en la homeostasis de zinc y en la regulación del estrés oxidativo (Vasto et al, 2006).

El zinc induce la producción de MT en diferentes órganos como el hígado, el riñón y el intestino (Powell, 2000). Los genes que codifican para las MT son activados cuando las células se exponen a la presencia  $\text{Zn}^{2+}$  y esta activación requiere de secuencias de bases específicas que se han denominado elementos de respuesta a metales (MREs) (Brambila-Colombres y Lozano-Zarain, 1999).

Durante el daño celular, la inflamación o estrés oxidativo, se promueve la liberación de zinc desde las MT (Mocchegiani y Malavolta, 2008). Estudios recientes han descrito inducción de MT por sustancias como las interleucinas (IL-6 e IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF), interferon (IFN) y otros mediadores de la inflamación (Inoue et al, 2009). El cuadro 2.1 muestra algunos factores fisiológicos que inducen a las MT.

Durante estos procesos inflamatorios e infecciosos, la activación de neutrófilos y macrófagos por las citocinas conlleva la liberación de radicales hidroxilo ( $\text{OH}^{\cdot}$ ) y radicales superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ). Las MT son sumamente eficientes en la captura e inactivación únicamente de los radicales hidroxilo. Para contrarrestar el efecto tóxico de los demás radicales libres, el organismo cuenta con mecanismos especiales de inactivación; el sistema más conocido es el de la superóxido dismutasa (SOD) el cual también es dependiente de zinc (Brambila-Colombres y Lozano-Zarain, 1999). Reportes recientes han demostrado los posibles efectos protectores del zinc en el daño tisular debido al estrés oxidativo y se ha descrito un efecto cardioprotector en modelos in vivo e in vitro. Por lo tanto, el zinc podría estar jugando un papel importante como antioxidante en la prevención de muchas patologías (Powell, 2000).

**Cuadro 2.1.** Factores fisiológicos que inducen la síntesis de metalotioneinas (Brambila-Colombres y Lozano-Zarain, 1999).

INDUCTORES DE LA SINTESIS DE METALOTIONEINAS	
Iones metálicos: Zn	Interleucina-1
Glucocorticoides	Interferon
Glucagon	Infección
Diabetes	Inflamación

## EXPRESIÓN GENÉTICA

El zinc es fundamental como átomo estructural en muchas proteínas de señalización y se cree que alrededor de 2,000 factores de transcripción podrían ser dependientes de zinc (Prasad, 2008; Mocchegiani *et al*, 2006). Uno de los ejemplos más sobresalientes y de mayor interés, es su participación en estos factores de transcripción formando dedos de zinc (Korichneva et al, 2002), y

uno de los más estudiados es el factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) (Prasad, 2008). La unión de estos dedos de zinc con su correspondiente sitio de unión al ADN, inicia el proceso de transcripción y expresión de genes (Hambidge, 2000). Actualmente se sabe que algunas hormonas como las de tipo esteroide y otros componentes tales como las hormonas tiroideas, el colecalciferol y el ácido retinoico, se unen a su respectivo receptor nuclear el cual contiene un dedo de zinc en el dominio de unión al ADN. Esta unión entre la hormona y su receptor es la que propicia la exposición del dedo de zinc para que se lleve a cabo la unión al ADN y la subsecuente regulación genética (Prasad, 1991). El mecanismo que involucra la unión de zinc con el factor de transcripción, llamado factor de transcripción de respuesta a metales (MTF1), es el que activa la transcripción de ciertos genes entre las cuales se encuentran las proteínas transportadoras que regulan la acumulación intracelular de zinc (Rosado, 2005). De todas las funciones en las que el zinc está involucrado y de todas las propiedades biológicas que tiene, se despliega la gran variedad de alteraciones que podrían estar comprometidas cuando existe una deficiencia de este metal (Hambidge, 2000). Casi todas las señales y rutas metabólicas dependen de alguna proteína que requiere zinc. (Vasto et al, 2006).

## ZINC Y SISTEMA INMUNE

Las funciones del zinc en el sistema inmune han sido ampliamente estudiadas; su papel fundamental en el desarrollo de la defensa del huésped, la síntesis y la actividad de la hormona timulina, así como maduración de las células T colaboradoras demuestran su importancia (Sandstead et al, 2008). Se ha comprobado que la deficiencia de zinc suprime la función de las células T colaboradoras 1 (Th1) y que el zinc es necesario para la expresión genética de las interleucinas IL-1, IL-2 y el interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) (Sandstead et al, 2008; Prasad *et al*, 2006). Una deficiencia marginal puede disminuir la producción de IL-2 y la actividad de la timulina, por lo que se sabe que incluso la más ligera deficiencia puede provocar afectaciones clínicas, bioquímicas e inmunológicas adversas en humanos (Prasad, 2008). Cabe señalar que el zinc por sí mismo es capaz de activar moléculas de señalización tal como lo hace el calcio, a través de la estimulación de diferentes rutas de señalización, de tal forma que las funciones de las células T, la proliferación y la sobrevivencia en respuesta a señales anti-apoptóticas son reguladas por el mismo zinc (Larbi *et al*, 2004).

## DEFICIENCIA DE ZINC

En 1961, Prasad y colaboradores hipotetizaron que la deficiencia de zinc era la responsable del síndrome de enanismo en adolescentes (Hambidge, 2000). Este síndrome se identificó por primera vez en Egipto durante los años 60; además del enanismo, los adolescentes presentaban retraso en la maduración sexual (Rosado et al, 1998). Esta investigación contribuyó al reconocimiento del zinc como un micronutriente de vital importancia en la nutrición humana. Una década más tarde la deficiencia severa de zinc en países industrializados fue identificada, a través de la acrodermatitis enteroepática, una enfermedad congénita autosómica recesiva que afecta el metabolismo del zinc. También en los años 70's fue identificada la deficiencia severa de zinc iatrogénica, provocada en pacientes cuya alimentación dependía al 100% de la nutrición parenteral, la cual era deficiente de zinc (Hambidge, 2000). Posteriormente se demostró que el tratamiento con zinc parecía ser favorable en los individuos que presentaban estos problemas. Actualmente las poblaciones con mayor prevalencia de deficiencia de zinc suelen ser los niños y las mujeres embarazadas o lactando. Aunque la deficiencia severa es rara, la deficiencia marginal o moderada es común y por lo general afecta el crecimiento lineal en niños, disminuye la sensibilidad gustativa, el apetito y por último afecta la respuesta inmune y la función intestinal (Rosado et al, 1998).

La deficiencia de zinc actúa de manera diferente a la mayor parte de las deficiencias nutrimentales. Cuando la ingestión de zinc es insuficiente, la primera respuesta es una reducción en el crecimiento de los órganos en etapa de crecimiento y una disminución de las pérdidas endógenas para conservar el zinc en los tejidos (King y Keen, 2002). Si el periodo de deficiencia de zinc se prolonga, se presentan manifestaciones como dermatitis, inmunosupresión, disminución en el aprovechamiento de los alimentos, desarrollo sexual inadecuado y anemia (Ott y Shay, 2001). La reducción de la replicación celular es un suceso temprano de deficiencia de zinc, y se debe a la disminución de la división celular lo que se refleja en una menor síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Los efectos en el sistema inmune se presentan en el timo y el bazo, al reducirse la capacidad para producir linfocitos T y B. Además la deficiencia durante el desarrollo temprano puede ser altamente teratógena (King y Keen, 2002).

## DEFICIENCIA DE ZINC EN MEXICO

La Encuesta Nacional de Nutrición de 1999 encontró una prevalencia de deficiencia de zinc del 30.8% en mujeres embarazadas, mientras que la prevalencia en mujeres no embarazadas fue de 29.7%, basado en el criterio de la encuesta de nutrición de Estados Unidos (NHANES II) ajustado para la población mexicana (Cuadro 2.2). Se encontró que las concentraciones promedio de zinc sérico fueron menores en las mujeres embarazadas que en las no embarazadas (Rivera-Dommarco et al, 2001).

**Cuadro 2.2.** Valores de corte para evaluar el estado nutricional de zinc mediante zinc en suero en población mexicana (Rivera-Dommarco, 2001).

Zinc en suero (µg/dL)	Normal	Deficiente
	≥65	< 65

Por otro lado un estudio reveló que el 24% de un grupo de 219 niños de una zona rural de Estado México tenían valores bajos de zinc en plasma, mientras que en las mujeres en edad reproductiva la prevalencia fue de 22% (Rosado, 2005). Según la ENN 1999, en promedio el 25% de la población tiene concentraciones bajas de zinc por debajo de los 65 µg/dL. La deficiencia de zinc en niños menores de 2 años es del 33%, 22% en escolares, en mujeres embarazadas del 31% y de 30% en las no embarazadas (Cuadro 2.3) (Rosado, 2005). Otro estudio realizado en México por Hunt y col (1987), encontró que la ingestión de zinc promedio de 66 mujeres embarazadas era de  $7.8 \pm 3.3$  mg/d y que el 57% de estas presentaron valores bajos de zinc en plasma ( $<8.1$  µmol/l) .

**Cuadro 2.3.** Prevalencia de deficiencia de zinc en mujeres en edad reproductiva en México (Rosado, 2005)

Mujeres	Rural (%)	Urbana (%)	Total (%)
Embarazadas	58.4	14.6	<b>30.8</b>
No embarazadas	33.9	28.0	<b>29.7</b>



## INDICADORES PARA EL ESTUDIO DEL ESTADO NUTRICIO DEL ZINC

La evaluación adecuada del estado nutricio del zinc requiere de un indicador confiable, esto es un marcador que responda de manera única y predecible ante una pérdida neta de zinc corporal. El zinc en plasma o suero es el indicador más ampliamente utilizado (Lowe et al, 2004). Sin embargo, existen limitantes en su uso ya que la concentración de zinc siempre estará controlada por los mecanismos de homeostasis, así como de otros factores independientes a la pérdida de zinc total, lo que hace que, incluso en periodos de restricción, no existan cambios en las concentraciones en sangre (Rosado, 2005).

Se ha establecido que la concentración adecuada de zinc debe ser mayor a 70  $\mu\text{g/dL}$ , para las muestras tomadas en ayunas. Debido a que el zinc participa en las funciones de diferentes enzimas y proteínas, se ha propuesto utilizar éstas como indicadores (Rosado, 2005). La fosfatasa alcalina, por ejemplo, ha reportado tener una respuesta ante los cambios en la ingestión de zinc a partir de la dieta. Así mismo, el zinc es necesario para la síntesis hepática de la proteína de unión a retinol (RBP), la cual es responsable del transporte intra e intercelular de la vitamina A. Algunos estudios transversales en humanos sugieren que las concentraciones bajas de RBP están asociadas a un estado nutricio de zinc inadecuado (Lowe et al, 2004). Otras enzimas que podrían ser utilizadas son la superóxido dismutasa o la nucleotidasa de los linfocitos, así como otras proteínas como las metalotioneínas, la albúmina y la prealbúmina (Rosado, 2005).

En un estudio realizado en 2004 en la Universidad de California, se determinó la relación entre el estado nutricio de zinc y los cambios en la ingestión de zinc. En este estudio se midieron las concentraciones de zinc en plasma, la actividad de la fosfatasa alcalina y la concentración de la proteína de unión a retinol. Los investigadores concluyeron que el zinc en plasma funciona como un indicador válido solo en ausencia de variables confusoras como el estrés y el estado infeccioso, por lo que puede ser utilizado para determinar el estado nutricio de zinc en general (Lowe et al, 2004).

## OBESIDAD

La obesidad actualmente es considerada una epidemia de proporción mundial con más de 1,000 millones de adultos con sobrepeso, de los cuales, al menos 300 millones, son clínicamente obesos (WHO, 2003). Durante la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999 en México, se estudió una población de 18 311 mujeres de entre 12 y 49 años. Para ese año, alrededor del 1.7% de mujeres estaban desnutridas, 46.6% se encontraban en el intervalo de IMC adecuado, 30.6% tenía sobrepeso y 21.2% presentaba obesidad, mientras que el valor promedio de índice de masa corporal de las mujeres se encontró en 25.7 en el ámbito nacional (Rivera-Dommarco *et al*, 2001). Para el 2006, el sobrepeso y la obesidad se habían incrementado en todos los grupos de edad, sexo y clases sociales, con predominio en las zonas urbanas. Al sobrepeso y la obesidad se le considera la nueva gran epidemia de México (OPS/OMS, 2005). Actualmente el 70% de la población mexicana de ambos sexos entre 30 y 60 años tiene sobrepeso u obesidad (Olaiz-Fernández *et al*, 2006).

## DEFINICIÓN Y CAUSAS

La obesidad se define como el aumento en el depósito de tejido adiposo (constituido por grasa en un 80%) lo que se traduce generalmente en un aumento de peso del individuo (Cabezas-Cerrato y Araujo-Vilar, 2004). La prevalencia de obesidad y sobrepeso es comúnmente determinada mediante el índice de masa corporal (IMC), que se define como el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Esta relación se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos, tanto a nivel individual como poblacional. La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 y a la obesidad como un IMC igual o superior a 30 (ONU, 2005).

Los factores predisponentes de esta enfermedad son diversos pero básicamente se ha demostrado que hay una interacción entre el componente genético y el ambiental (Mutch y Clément, 2006). Desde el punto de vista de la nutrición, la obesidad es el resultado de un desequilibrio entre ingestión y gasto energético. Este desequilibrio es frecuentemente consecuencia del consumo de dietas con alta densidad energética en combinación con una escasa actividad física (Olaiz *et al*, 2006). Sin embargo, la obesidad en los países en desarrollo puede ser vista como el resultado de una serie de cambios en la dieta, en la actividad física, en la salud y en la nutrición. A esto se le conoce como

“transición nutricional” y sucede cuando los países pobres prosperan y adquieren los beneficios de las naciones industrializadas junto con sus problemas de salud (FAO, 2008). Estos países han pasado de una dieta baja en calorías a una dieta rica en energía, debido a la disponibilidad de alimentos de bajo costo y calóricamente densos, junto con un aumento en el sedentarismo, lo que ha contribuido a la pandemia de la obesidad (Walley et al., 2006).

Tanto la obesidad como el sobrepeso conllevan a una serie de efectos metabólicos tanto en la presión sanguínea, el colesterol, los triglicéridos y la resistencia a la insulina. A este conjunto de signos y síntomas se le denomina síndrome metabólico. Otros problemas asociados a la obesidad son las dificultades respiratorias, los problemas musculo-esqueléticos y la infertilidad, así como las enfermedades comúnmente asociadas a la obesidad como diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular, algunos tipos de cáncer (especialmente los asociados a hormonas) y enfermedades biliares (WHO, 2003).

## **ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS**

Desde el punto de vista biológico, la grasa es una forma económica para el depósito de energía. En el 99% de los casos de obesidad existe un desequilibrio energético positivo, junto con la intervención de más de 48 genes que junto con los factores ambientales, determinantes psicológicos, sociales y económicos, hacen que esta enfermedad sea difícil de tratar. Los factores ambientales son los que han favorecido el aumento en la prevalencia de obesidad, ya que la carga genética a veces es sobrepasada por los hábitos de la vida sedentaria (Cabezas-Cerrato y Araujo Vilar, 2004).

Por otro lado, desde el aspecto estructural, existen dos tipos de obesidad: la obesidad hipertrófica y la obesidad hiperplásica. En la primera, que es la más frecuente, los adipocitos simplemente aumentan de tamaño, mientras que en la segunda aumentan en número. Existen tres periodos de la vida del individuo en la que la obesidad hiperplásica es más frecuente: el primer año de vida, entre los 4 y 12 años y durante la gestación. Sin embargo, en el adulto con obesidad mórbida (IMC>40) ésta es de carácter mixto: hipertrófica e hiperplásica (Cabezas-Cerrato y Araujo-Vilar, 2004).

Una vez establecida la obesidad, el músculo, el hígado y el tejido adiposo se hacen resistentes a la acción de la insulina ya que el adipocito segrega una serie de factores como: ácidos grasos, TNF- $\alpha$ ,

y se cree que también leptina (aunque en menor proporción). Esto conlleva a consecuencias fisiopatológicas importantes, como son la menor captación muscular de ácidos grasos, mayor lipomovilización adipocítica, una mayor carga hepática de glucosa e hiperinsulinemia. A este cuadro metabólico se le unen la hipertrigliceridemia endógena, la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y el aumento de las de baja densidad (LDL), lo que indica que la obesidad es el punto de partida en la génesis de las enfermedades crónicas degenerativas (Cabezas-Cerrato y Araujo-Vilar, 2004).

## **OBESIDAD Y ESTRÉS OXIDATIVO**

La exposición constante y crónica a un estado de obesidad lleva a un estado de estrés oxidativo, el cual se define como el desbalance entre la cantidad de radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ROS) y antioxidantes. Las ROS son moléculas que contienen oxígeno, que pueden o no tener un electrón desapareado y que son altamente reactivas en los tejidos. La presencia de ROS junto con los radicales libres y de otras especies reactivas a bajas concentraciones son importantes para mantener el estado redox normal de la célula, así como sus funciones tisulares y procesos de señalización intracelular. Sin embargo, un exceso de estos puede causar daño a lípidos, proteínas y ADN, lo cual compromete las funciones de la célula (Vincent et al, 2007).

En la obesidad, las defensas antioxidantes están perturbadas debido a varias razones: la primera se debe a bajo consumo de antioxidantes dietarios y fitoquímicos que poseen capacidad antioxidante. Los individuos obesos tienen consumo pobre de alimentos ricos en fitoquímicos y se ha observado que los niveles de antioxidantes dietarios son inversamente proporcionales al grado de adiposidad del individuo. La segunda razón se debe a que los niveles de antioxidantes en sangre como carotenoides, vitamina E y C, y de minerales traza como el zinc, son más bajos en individuos obesos y las concentraciones en plasma de dichos nutrimentos progresivamente son más bajas conforme aumenta el índice de masa corporal (Vincent et al, 2007). La tercera es por el aumento de la NADPH oxidasa la cual cataliza la producción de  $O_2^{\bullet-}$  (ion superóxido) a partir de oxígeno utilizando al NADPH como donador de electrones. La dismutación del  $O_2^{\bullet-}$  a  $H_2O_2$  (peróxido de hidrógeno) es catalizada por la SOD, la cual contiene tanto cobre como zinc (Prasad, 2008).

La actividad de las enzimas antioxidantes endógenas también puede estar disminuida en los obesos. En etapas tempranas de la obesidad hay una elevación inicial de los antioxidantes

enzimáticos para contrarrestar el estrés oxidativo generado. Cuando la obesidad se torna crónica, las fuentes de antioxidantes disminuyen; de igual forma, conforme aumenta el tejido adiposo, aumenta la cantidad de proteínas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), se eleva el colesterol y los triglicéridos (Vincent et al, 2007). Por otro lado, algunos factores de transcripción como NF- $\kappa$ B, el AP-1 y los receptores de activación de la proliferación del peroxisoma (PPAR) se ven directamente influidos por las ROS y las citocinas proinflamatorias (Piñeiro, 2007).

La deficiencia de nutrimentos en la obesidad causa desregulación en la producción de adipocitocinas, enzimas antioxidantes y un aumento del estrés oxidativo, lo cual contribuye de manera importante a la iniciación y progresión de enfermedades crónico degenerativas (Piñeiro, 2007; Vincent et al, 2007).

## LEPTINA

La leptina fue identificada en 1994 como el producto del gen *ob* en ratones; éstos exhibían un defecto genético que resultaba en la incapacidad de producción de leptina (Fonseca-Alaniz et al, 2007). Esta proteína de 16kDa es secretada principalmente por los adipocitos (Kwun et al, 2007), sin embargo muchos otros tejidos la expresan como son la placenta, la adenopituitaria, la mucosa gástrica, el músculo esquelético y el epitelio mamario (Fonseca-Alaniz et al, 2007). Su función principal es informar al sistema nervioso sobre las reservas de energía y regular la expresión y señalización de neuropéptidos orexigénicos y anorexigénicos (Kwun et al, 2007).

En la obesidad, el aumento en el tejido adiposo, el consumo de energía y las elevadas concentraciones de insulina y glucocorticoides, inducen la expresión del ARNm del gen *ob* y aumentan las concentraciones de leptina (Ott y Shay, 2001); ésta actúa en el núcleo arcuato del hipotálamo, donde estimula la expresión de neuropéptidos que inducen la inhibición del consumo de nutrimentos (Fonseca-Alaniz et al, 2007). La leptina, al ser producida por adipocitos diferenciados, controla el metabolismo energético a nivel de hipotálamo, suprimiendo el consumo de alimentos y estimulando el gasto energético. Los niveles de leptina están elevados en la obesidad, sin embargo el deseo de comer no se suprime, lo que indica que existe una resistencia a la leptina en sujetos obesos (Marreiro et al, 2006). La Figura 2.2 muestra los mecanismo del regulación del apetito y el balance energético.

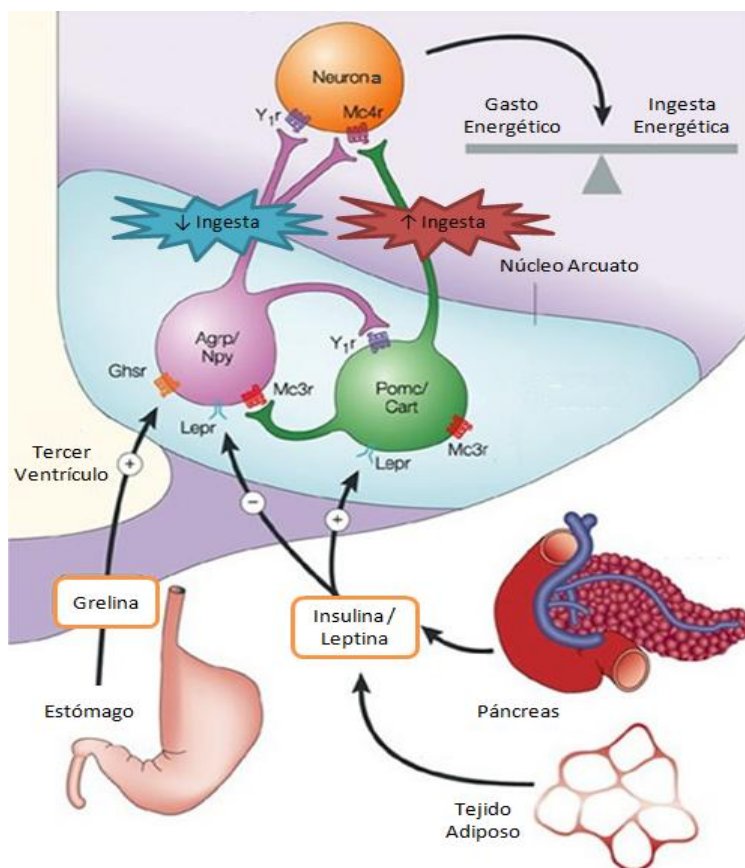


Figura 2.2. Regulación del Hambre (Barsh y Schwartz, 2002)

## INFLAMACIÓN Y OBESIDAD

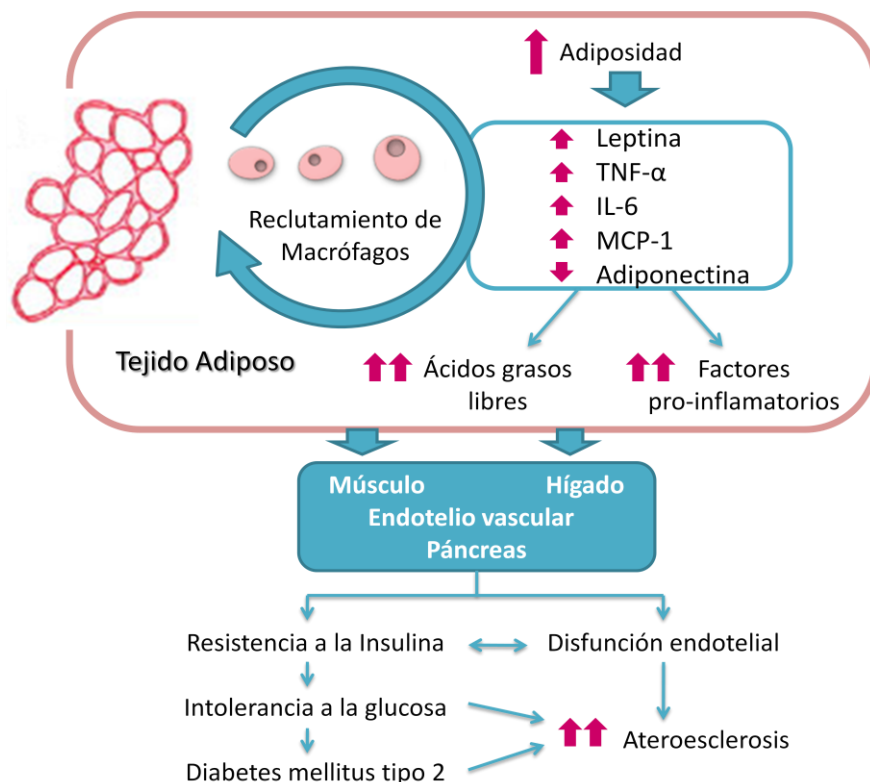
La inflamación es una respuesta no específica del sistema inmune que permite regresar al organismo a un estado de homeostasis, lo que le confiere un carácter protector (Vasto et al, 2006; Zulet *et al*, 2007); forma parte importante en la génesis de diversas enfermedades crónico degenerativas (Soinio et al, 2006). Este proceso inflamatorio está relacionado directamente con la obesidad ya que ésta ha sido considerada como una patología inflamatoria crónica de bajo grado. El estado proinflamatorio se caracteriza por la elevación en los niveles plasmáticos de algunas citocinas como en TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18; hormonas como la leptina y la resistina, así como algunas proteínas reactantes de fase aguda de origen hepático como la proteína C reactiva, el amiloide A, el fibrinógeno y el inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1) y otros biomarcadores que también se han vinculado al proceso inflamatorio (Zulet *et al*, 2007). (Cuadro 2.4)

**Cuadro 2.4.** Biomarcadores de inflamación

Biomarcadores de Inflamación		
TNF- $\alpha$	TGF- $\beta$	PAI-1
AGT	Leptina	Resistina
IL-18	SAA	IL-6
PCR	C3 y ASP	Hepatoglobina
Fibrinógeno	Eotaxina	Visfatina
ZAG	AAT	Vaspina
Apelina	RBP4	Ceruloplasmina

TNF- $\alpha$ =Factor de necrosis tumoral alfa; IL=Interleuquina; AGT=Angiotensinógeno; TGF- $\beta$ =Factor de crecimiento beta; PAI-1=inhibidor de la activación del plasminógeno 1; PCR=Proteína C reactiva; SAA=amiloide A, C3=factor 3 del sistema del complemento; ZAG=Glicoproteína zinc-alfa 2; AAT=alfa1-antitripsina; RBP4 =Proteína transportadora de retinol 4.

La relación entre la obesidad y el estado inflamatorio crónico se debe a que los adipocitos poseen funciones similares a diversas células del sistema inmune (Recasens et al, 2004). Por otro lado, normalmente el tejido adiposo está poblado entre un 5 y 10% de macrófagos, sin embargo durante la obesidad se ha observado una presencia de macrófagos en el tejido adiposo de hasta un 60% (Inadera, 2008). Se sabe que la ingestión calórica excesiva, las infecciones y el estrés oxidativo pueden provocar el aumento en la secreción de citocinas las cuales puede estimular a las células fibroblásticas, así como a las células endoteliales, para producir MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1) que atrae a los macrófagos al tejido adiposo blanco. Una vez infiltrados, estos macrófagos maduran y comienzan a secretar más citocinas, lo que provoca un círculo vicioso que produce una inflamación primaria local y posteriormente un aumento en la secreción de citocinas hepáticas, lo que conduce a un inflamación sistémica de bajo grado (Marcos-Gómez et al, 2008). La Figura 2.3 muestra los mecanismos implicados en la inflamación de bajo grado en la obesidad.



**Figura 2.3.** Mecanismos implicados en la inflamación de bajo grado en la obesidad (Marcos-Gómez et al, 2008).

Una de las consecuencias del estado de inflamación de bajo grado es el daño crónico producido a los tejidos adyacentes. Se sabe que existe una predisposición genética que se relaciona fuertemente con una respuesta proinflamatoria; sin embargo, son los factores dietéticos los que resultan tener gran influencia sobre el genoma, de tal forma que la interacción entre éstos pueda resultar en cambios en la expresión genética. El zinc es de vital importancia por su papel como segundo mensajero relacionado con la función de algunos aspectos del sistema inmune y la modulación de algunas citocinas, en particular las interleucinas pro-inflamatorias, tales como la IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ ; y las anti-inflamatorias como la IL-10 (Vasto et al, 2006).

Se ha encontrado que en sujetos sanos existe una relación estrecha entre los niveles circulantes de la proteína de fase aguda CRP, así como algunas citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-6 y algunos determinantes antropométricos de obesidad y sobrepeso (Yudkin *et al*, 1999). Otro estudio también



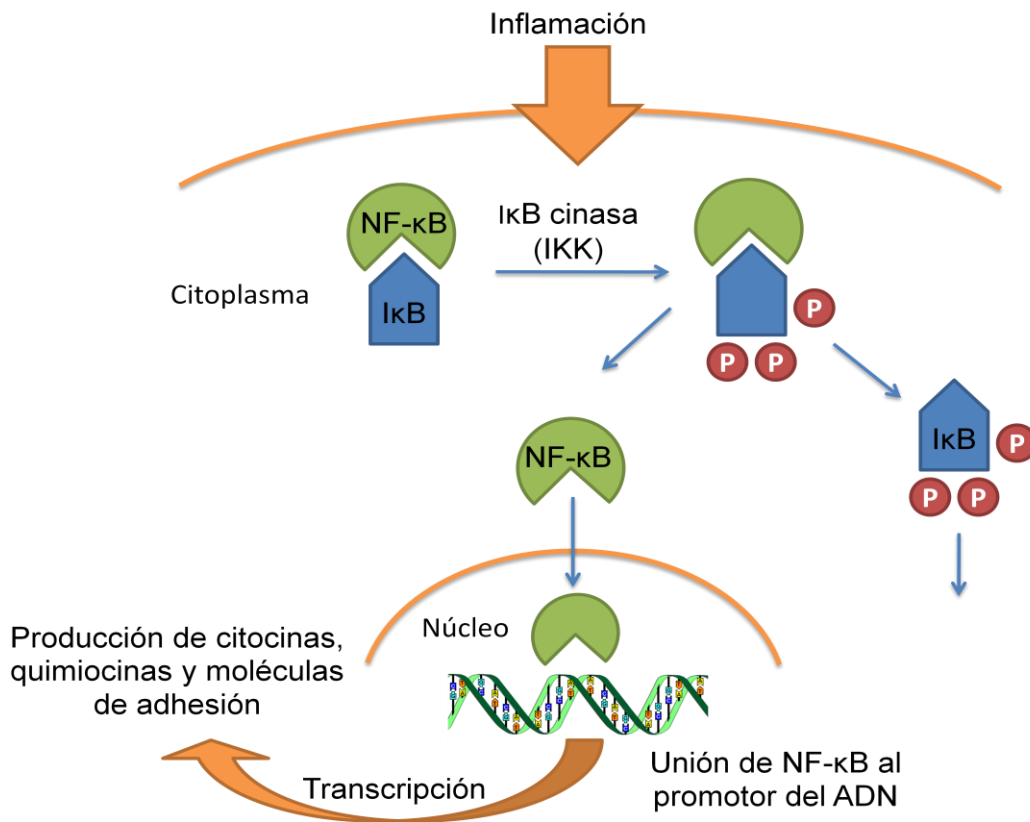
reveló que las concentraciones de TNF- $\alpha$  e IL-6, así como de algunas moléculas de adhesión como VCAM-1 e ICAM-1, se encuentran elevadas en mujeres obesas y sus concentraciones se correlacionan con el aumento en la adiposidad, particularmente la distribuida en la región abdominal. También se ha observado que la reducción de peso favorece la reducción en los niveles de citocinas (Ziccardi *et al*, 2002).

## NF- $\kappa$ B

La inflamación es un proceso controlado por la activación de diferentes cascadas de señalización; la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B es una de las claves en el control de este proceso. La familia de este factor nuclear es una de las más estudiadas (Metz-Baer, 2008) ya que juega un papel muy importante, no solo en el proceso inflamatorio, sino en todo el sistema inmune, ya que regula las respuestas transcripcionales de muchos y diferentes estímulos cruciales para el correcto funcionamiento de la respuesta inmune. NF- $\kappa$ B regula la expresión de citocinas, factores de crecimiento y enzimas efectoras. Responde a la estimulación mediante diferentes receptores incluyendo los receptores de las células T (TCRs) y los de las células B (BCRs), el TNFR, CD40, BAFFR, LT $\beta$ R y la familia de los Toll/IL-1R. NF $\kappa$ B también regula la expresión de muchos genes fuera del sistema inmune que están implicados en diferentes aspectos patológicos y fisiológicos del organismo (Hyden y Ghosh, 2004) como son las moléculas de adhesión vascular-1 (VCAM-1), las moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), la MCP-1, la IL-8; las citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6; la producción de IL-2 para promover la proliferación de linfocitos T (Metz, 2008) y la expresión de la forma inducible de la óxido nítrico citasa (iNOS) la cual genera óxido nítrico (NO) y prostanoideas a partir de la ciclo-oxigenasa (COX-2), entre otras (Vasto et al, 2006). De hecho, muchos medicamentos antiinflamatorios tienen como blanco la inhibición de la transcripción de NF- $\kappa$ B (Metz, 2008). Existen 5 miembros de la familia de NF- $\kappa$ B: p65 (también conocida como RelA), RelB, c-Rel, p50/p105 (NF- $\kappa$ B1) y p52/p100. Estas proteínas están normalmente unidas al inhibidor de NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B) en el citoplasma; la unión evita la translocación de NF- $\kappa$ B al núcleo y la expresión genética (Hyden y Ghosh, 2004).

Existen muchos estímulos que activan a NF- $\kappa$ B, incluyendo a las citocinas, a los activadores de la proteína cinasa C (PKC), el estrés oxidativo (Metz-Baer, 2008), el lipopolisacárido bacteriano y las infecciones virales (Courois, 2005). La activación de NF- $\kappa$ B se lleva a cabo por la acción de la IKK

(cinasa de IκB) mediante la estimulación de los receptores del factor de necrosis tumoral α (TNFR), los receptores tipo Toll (TLR) o el receptor de linfortos T (TCR), la activación de IKK fosforila a IκB el cual se ubiquitina y se degrada en el proteosoma (Hyden y Ghosh, 2004). Esta degradación permite la translocación de NF-κB al núcleo donde se une al ADN para iniciar con la transcripción de una gran variedad de genes (Metz-Baer, 2008) incluidos los que regulan la producción de citocinas proinflamatorias, la forma inducible de la oxido nítrico sitasa (iNOS) la cual genera óxido nítrico (NO) y prostanoideos a partir de la ciclo-oxigenasa (COX-2). De esta manera, NF-κB juega un papel clave en la regulación de la expresión genes y rutas de señalización que regulan la apoptosis, la respuesta inmune y la inflamación (Figura 2.4).



**Figura 2.4.** Mecanismo de activación de NFκB (Lentsch y Ward, 1999).

## PPAR

Otro de los reguladores de la expresión genética de citocinas más estudiados son los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR), los cuales son receptores nucleares que actúan como factores de transcripción sobre numerosos genes. PPAR- $\gamma$  está vinculado con la diferenciación de adipocitos y con la sensibilidad a la insulina. La activación de PPAR- $\gamma$  ejerce acciones antioxidantes y anti-inflamatorias. PPAR- $\alpha$  por su parte es capaz de inhibir la producción de IL-6, prostaglandinas y la expresión de la COX-2, como resultado de la represión de la señal de transcripción del PPAR- $\alpha$  por NF- $\kappa$ B. En los monocitos, la activación de PPAR- $\alpha$  reduce inhiben la expresión de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  (Schiffrin, 2003). La activación de PPAR- $\gamma$  promueve la expresión de adiponectina, la cual a su vez promueve la sensibilidad a la insulina y disminuye la expresión de citocinas inflamatorias (Shen *et al*, 2007)

## FACTOR DE NECORSIS TUMORAL $\alpha$

El TNF- $\alpha$  es un mediador parácrino y autócrino de la inflamación y la respuesta inmune, secretado por monocitos activados, macrófagos, linfocitos T y B, así como por fibroblastos, células tumorales y células del tejido liso. También regula el crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de acciones en combinación con otras citocinas (Mariani *et al*, 2006). El TNF- $\alpha$  ha sido implicado como un regulador importante de la sensibilidad a la insulina, posiblemente por un defecto en la capacidad del receptor de insulina para fosforilarse y la disminución de la expresión de los transportadores de glucosa GLUT-4 (Recasens *et al*, 2004). Por otro lado, el TNF- $\alpha$  parece jugar un papel importante en la fisiopatología de la hipertensión arterial asociada a la obesidad, ya que estimula la producción de endotelina 1 y angiotensinógeno. De igual modo, el TNF- $\alpha$  también parece incrementar la concentración de triglicéridos mediante la estimulación de la producción de lipoproteínas VLDL (Recasens *et al*, 2004). El TNF- $\alpha$  es a su vez un importante estimulador de la producción de IL-6 via NF- $\kappa$ B, y al mismo tiempo se lleva a cabo una influencia parácrina en la que la IL-6 inhibe la síntesis de TNF- $\alpha$  estimulando la producción de la citocina antiinflamatoria IL-10. Como consecuencia, el balance entre las citocinas pro-inflamatorias y las anti-inflamatorias es fundamental para el control de la respuesta inflamatoria (Mocchegiani y Malavolta, 2008).

## INTERLEUCINA-1

La interleucina-1 (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) es una citocina multifuncional que afecta a casi todo tipo de células, por lo general en concordancia con otras citocinas y mediadores moleculares. Su característica principal es que es una citocina altamente inflamatoria y el margen entre sus efectos clínicos benéficos y su toxicidad es realmente pequeño (Dinarello, 1996). Dentro de sus funciones se encuentran el aumento en la expresión de los genes de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX2), la óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) y la fosfolipasa A tipo 2 (PLA2). Las consecuencias biológicas de esta inducción se traducen en una franca respuesta inflamatoria (Vélez-Castrillón *et al*, 2004).

## INTERLEUCINA-2

La producción de interleucina-2 (IL-2) es un evento temprano y clave en la activación de la proliferación de linfocitos T activados ya que desencadena la entrada de los linfocitos T a la fase S del ciclo celular lo que ocasiona la posterior división de la célula. Esto es resultado posiblemente del efecto supresor de la IL-2 sobre los inhibidores del ciclo celular, los cuales interfieren en la actividad de las cinasas dependientes de ciclinas (cdks) en los puntos de revisión (checkpoints) durante el ciclo celular (Prasad, 2008). La IL-2 también está involucrada en la diferenciación de timocitos, células T y células B periféricas, fomenta la generación y proliferación de células citotóxicas así como la inducción en la producción de interferón gamma (IFN $\gamma$ ) (Rojas, 2004).

## INTERLEUCINA 6

La interleucina-6 es una citocina secretada por diferentes tipos de células de tipo linfoide (linfocitos T y B) así como células no linfoides (macrófagos, células de la médula osea, fibroblastos, células endoteliales y adipocitos). Tiene funciones de regulación de la proliferación, diferenciación y actividad de diferentes células así como ser componente importante de las respuestas inflamatorias de fase aguda (Mariani *et al*, 2006). Lo anterior incluye el balance de las rutas pro-inflamatorias/anti-inflamatorias, la activación de linfocitos y la estimulación hepatocelular para la síntesis de proteínas de fase aguda (Mocchegiani y Malavolta, 2008), por lo que es usado como un biomarcador que predice eventos cardiovasculares futuros (Vasto *et al*, 2006). Debido a que la concentración de IL-6 se ha asociado a un IMC elevado, se sabe que el tejido adiposo es una fuente importante de esta citocina. Se ha otorgado a la IL-6 un papel preponderante en la aparición de dislipidemias en sujetos con síndrome metabólico. Su concentración también se asocia a los marcadores de fase aguda como

la CRP. Tanto IL-6 como el TNF- $\alpha$  reducen la expresión de lipoproteína lipasa y podrían tener un papel importante en la regulación de la captación de ácidos grasos libres por el tejido adiposo (Recasens et al, 2004). El tejido adiposo visceral libera de 2 a 3 veces más IL-6 que el tejido adiposo subcutáneo y que la producción de esta citocina podría contribuir al aumento en la cantidad de colágeno en la pared vascular, así como la inducción de la síntesis de fibrinógeno, mecanismo por los que podría estar implicada en la inducción de la hipertensión (Recasens et al, 2004).

### **INTERLEUCINA-10**

La interleucina-10 (IL-10) es un factor inhibidor de la producción de otras citocinas; es producida por los linfocitos células T colaboradoras Th2 CD4<sup>+</sup>, los monocitos, las células B y las células reguladoras T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Sandstead et al, 2008) e inhibe a los linfocitos T colaboradoras 1 (Th-1) impidiendo la producción de interferón y el resto de las interleucinas inflamatorias (Rojas, 2004).

### **INTERLEUCINA-12**

La IL-12 es una citocina proinflamatoria cuya función principal es la inducción en la producción de INF- $\gamma$  y favorece la diferenciación de las células T colaboradoras (Th1). Tanto las células dendríticas y los macrófagos producen IL-12 en respuesta a la presencia de patógenos durante el proceso infeccioso, aunque también puede ser estimulada por la IL-10 (Trinchieri, 2003). El cuadro 2.5 resume el origen y funciones de algunas citocinas.

### **PROTEINA C REACTIVA**

Dentro de los diferentes marcadores de inflamación, uno de los más utilizados es la proteína C reactiva (CRP) la cual tiene la capacidad de predecir eventos coronarios (Soinio et al, 2006). CRP es una proteína hepática de fase aguda y su síntesis en el hígado es regulada por la IL-6 (Yudkin et al, 1999). Una revisión de diversos estudios ha mostrado una asociación positiva de CRP con las mediciones de IMC, circunferencia de cintura y relación cintura-cadera (Selvin et al, 2007). En este mismo documento se estableció que por cada kilogramo de peso perdido existe un cambio en la concentración de CRP de -0.13mg/L. Esto se debe a que el tejido adiposo está directamente involucrado en la producción de IL-6 que induce la producción de CRP y finalmente favorece el estado de inflamación en el obeso.

**Cuadro 2.5.** Origen y funciones de las citocinas en el sistema inmune  
(Arnaiz-Villena *et al*, 1995; Dominguez y Alonso, 1991; Lunney, 1998; Maurtaugh, 1994).

Citocina	Origen	Célula Diana	Función
IL-1 $\beta$	Neutrófilos Fibroblastos	Neutrófilos Timocitos Hepatocitos Células endoteliales Miocitos y adipocitos	Fiebre Activación linfocitaria Liberación de proteínas de fase aguda Activación y proliferación de células del sistema inmune Catabolismo
IL-2	Linfocitos T activados	Linfocitos T Linfocitos B Monocitos Células NK	Crecimiento células T Activación linfocitos B, T, NK y macrófagos Producción de citocinas
IL-6	Linfocitos T Linfocitos B Macrófagos Adipocitos	Linfocitos T Linfocitos B Timocitos Hepatoцитos	Crecimiento de linfocitos T y timocitos Diferenciación de linfocitos B Liberación de proteínas de fase aguda Factor de crecimiento
IL-8	Neutrófilos Linfocitos T Macrófagos Células endoteliales	Neutrófilos Linfocitos T Monocitos	Inflamación y migración celular Quimiotaxis de neutrófilos
IL-10	Linfocitos T Linfocitos B Macrófagos	Células presentadoras Linfocitos T Células NK Monocitos	Inhibidor de citocinas de las células T, NK y macrófagos Activación y diferenciación de linfocitos B Inhibición de la síntesis de citocinas
IL-12	Linfocitos T	Linfocitos B Células NK Macrófagos	Activación de células NK Proliferación de linfocitos T Inducción de la producción de INF- $\gamma$
TNF- $\alpha$	Macrófagos Adipocitos	Hipotálamo Células hepáticas Neutrófilos Células endoteliales Timocitos, miocitos y adipocitos	Fiebre Liberación de proteínas de fase aguda Activación, proliferación Catabolismo

## ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

Los eventos patológicos relacionados con la obesidad aumentan conforme el porcentaje de sobrepeso aumenta. El riesgo de enfermedades crónico-degenerativas es mayor cuando el individuo tiene un peso 20% por arriba del peso adecuado o cuando el IMC es mayor a 27. Tanto el estrés oxidativo como la inflamación presente en la obesidad propician el aumento en el riesgo de presentar alguna enfermedad crónico-degenerativa como: hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hipertrigliceridemia, bajas concentraciones de colesterol HDL y altas concentraciones de LDL (Pi-Sunyer, 1991).

### DIABETES

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es la enfermedad endocrina más frecuente en la infancia y la adolescencia (Rubio-Cabezas y Argente, 2007). Se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina debido a la destrucción de las células beta del páncreas, habitualmente por un mecanismo autoinmune y la consiguiente inhibición en la producción de insulina. Sin insulina, el músculo, el tejido adiposo y el hígado no pueden transportar a la glucosa (Chausmer, 1998) lo que origina graves alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas (Rubio-Cabezas y Argente, 2007).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por una resistencia a la insulina, definida como la incapacidad de esta hormona para suprimir la producción hepática de glucosa y estimular la captación periférica de glucosa por el músculo. La función de las células beta del páncreas se ve comprometida (Bastarrachea et al, 2008); en un inicio existe un aumento en la producción de insulina y posteriormente la secreción resulta insuficiente para compensar dicha resistencia (Chausmer, 1998). El resultado de estas alteraciones son la hiperglucemia y la hiperinsulinemia así como un aumento de los niveles de ácidos grasos libres (FFA) y de triglicéridos (Bastarrachea et al, 2008).

### DIABETES E INFLAMACIÓN

La inflamación no solo es un estado común en la obesidad, sino también en la DM2. Estas dos enfermedades comparten un ambiente caracterizado por resistencia a la insulina e inflamación crónica sistémica de bajo grado. Fisiológicamente, la insulina inhibe la generación de ROS, así como la actividad de NF- $\kappa$ B, mientras que, por otro lado, aumenta la expresión de I $\kappa$ B. Adicionalmente, la

insulina suprime la transcripción de factores proinflamatorios como el activador de la proteína-1 (AP-1), los genes de respuesta temprana de crecimiento 1 (Egr-1) y el inhibidor el activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Es decir, la insulina tiene un efecto antiinflamatorio y antioxidante (Piñeiro, 2007). Las vías inflamatorias pueden iniciarse por mediadores extracelulares como citocinas y lípidos, por estrés intracelular, por estrés del sistema retículo endoplasmático o por exceso de producción de especies reactivas de oxígeno. Las señales de estos mediadores convergen con las vías de las señales inflamatorias, incluidas la cinasa amino terminal c-Jun (JNK) y la cinasa del inhibidor del NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ K) (Piñeiro, 2007). Varios estudios han implicado a la activación crónica de la vía proinflamatoria de NF- $\kappa$ B y JNK como los mecanismo subyacentes de este proceso. Varias cinasas de serina/treonina son activadas por estímulos inflamatorios o de estrés los cuales contribuyen a la inhibición de la señalización de la insulina (Bastarrachea et al, 2007). Estas vías conducen a la producción de mediadores inflamatorios adicionales a través de la regulación de la transcripción, así como por la inhibición directa de las señales de la insulina. Otras vías, como las mediadas por proteínas supresoras de la señalización de las citocinas (SOCS) y por la sintetasa inducible del óxido nítrico (iNOS), están involucradas también en la inhibición de la inflamación mediada por insulina. Oponiéndose a las vías inflamatorias, se encuentran los factores de transcripción PPAR y del receptor hepático X (LXR) que promueven el transporte de nutrientes y antagonizan la actividad inflamatoria (Piñeiro, 2007).

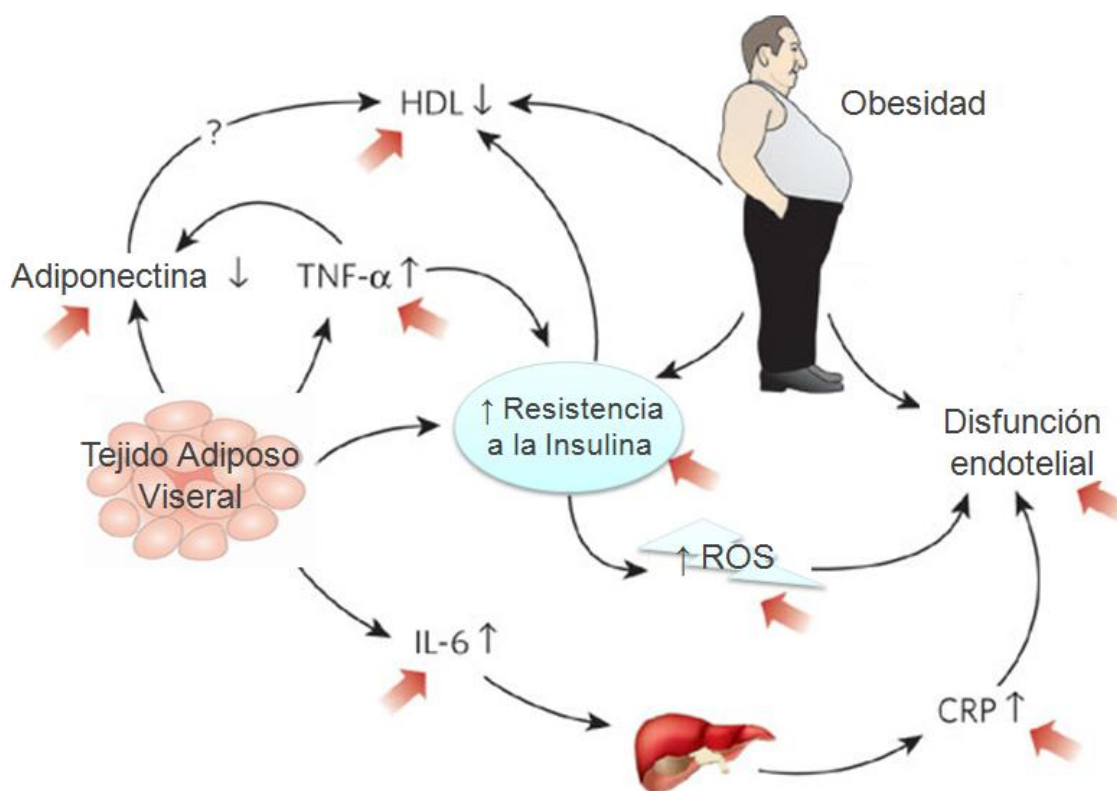
## **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Durante la década pasada, la aterosclerosis se ha reconocido como una enfermedad inflamatoria activa más que un simple proceso de infiltración lipídica. La aterosclerosis puede ser considerada como un proceso inflamatorio crónico que resulta de la interacción entre lipoproteínas modificadas, macrófagos, la activación de monocitos, así como la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ ) que estimulan la producción de factores de adhesión y propician la adhesión y diapédesis de los monocitos a través del endotelio. La adhesión de células junto con la ingestión de LDL oxidado por parte de los macrófagos produce células espumosas responsables de la génesis de la enfermedad aterosclerótica (Beattie y Kwun, 2004). El proceso de inflamación ocurre en respuesta a un daño funcional y estructural. En esta enfermedad, la progresión de la lesión depende de la composición genética, el género y algunos factores de riesgo bien reconocidos (Vasto et al, 2006). La clave en el proceso aterosclerótico se basa en la presencia de dislipidemias, entre las que se incluyen altos niveles de triglicéridos, altas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad



(LDL) y bajas concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La misma resistencia a la insulina esta también asociada a este proceso, ya que en condiciones normales, la insulina tiene la capacidad de inhibir la lipólisis, por lo que en la resistencia a la insulina aumenta la lipólisis lo que resulta en un incremento en la cantidad de ácidos grasos libre (FFA) que sirven como sustrato para la síntesis de triglicéridos (TG) (Huang, 2009).

La disfunción endotelial se da por el mismo proceso aterosclerótico y ocurre cuando las células endoteliales responden ante diferentes estímulos patológicos y fisiológicos aumentando la producción de sustancias vasoactivas que incluyen al óxido nítrico (NO) y la expresión de moléculas de adhesión que promueven el proceso inflamatorio. Adicionalmente se produce IL-6, TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo (Huang, 2009); ambas citocinas tienen un efecto inhibitorio en la señalización de la insulina y producen tanto hipertrigliceridemia y como activación endotelial, lo que agrava todavía más la enfermedad (Yudkin et al, 1999)



**Figura 2.5.** Alteraciones hormonales e inflamatorias durante la obesidad, la enfermedad cardiovascular y la diabetes.

## OBESIDAD Y ZINC

La relación entre el estado nutricional del zinc y la obesidad se ha estudiado tanto en modelos animales como en humanos. Se ha reportado que las concentraciones bajas de zinc en plasma se asocia con la prevalencia de obesidad y algunas enfermedades crónico-degenerativas (García et al, 2009). En un estudio realizado por Di Martino y colaboradores, se analizaron las concentraciones de zinc en suero de pacientes obesos antes y después de una dieta hipocalórica. Por 60 días, los pacientes fueron sometidos a una dieta de 737 kcal. Las concentraciones de zinc en plasma de los pacientes obesos fueron significativamente menores a los de los controles. Luego de la intervención, los niveles de zinc aumentaron en todos los pacientes mientras que los valores de IMC se vieron reducidos. Los mecanismos por los cuales el zinc tiene la capacidad de regular su relación con la obesidad y sus comorbilidades, son muchos.

## EL ZINC EN LA REGULACIÓN DEL APETITO

Se sabe que la deficiencia de zinc se relaciona con una disminución en el apetito. El consumo de energía está controlado por los centros del apetito y la saciedad del sistema nervioso central e involucran al sistema endócrino y a las señales nerviosas de retroalimentación de las reservas de grasa y consumo de alimentos (Kwun et al, 2007). Los mecanismos por los cuales la deficiencia de zinc induce anorexia no son claros. Se ha especulado que el neuropéptido Y (NPY), un potente estimulante del hambre está involucrado con la anorexia debido a la deficiencia de zinc. Se ha encontrado que el NPY hipotalámico se encuentra elevado durante la deficiencia de zinc. Sin embargo, el incremento de NPY normalmente desencadena un aumento en el consumo de alimentos, especialmente de carbohidratos, pero lo contrario ocurre en la deficiencia de zinc. Esta situación se conoce como “resistencia al NPY” en la que el NPY se encuentra elevado mientras que el consumo de alimentos se mantiene disminuido (Ott y Shay, 2001).

Se ha observado que la suplementación con zinc en individuos deficientes de zinc produce un incremento en la masa magra, mientras que la masa grasa se mantiene estable o incluso disminuye. Otro mecanismo en el cual el zinc regula el apetito es mediante la influencia en el sistema de regulación del apetito de la leptina (Mantzoros, 1998).

## ZINC Y LEPTINA

Los valores plasmáticos de zinc en obesos son menores a los de los individuos con peso normal (Cominetti et al, 2006). Además existe evidencia de un efecto estimulante de este mineral en la producción de leptina en el tejido adiposo (Marreiro et al, 2006).

En un estudio realizado en 56 mujeres (25-45 años) con pruebas de tolerancia a la glucosa normal que fueron seleccionadas al azar para recibir ya fuera un tratamiento de 30 mg de zinc al día por 4 semanas o un tratamiento placebo, los valores basales de IMC, ingestión calórica, insulina, resistencia a la insulina, zinc en dieta, plasma, orina y eritrocitos, fueron similares en ambos grupos. Después de 4 semanas, el IMC, la glucosa en ayunas y las concentraciones de zinc en plasma y eritrocitos no cambiaron en ningún grupo; las concentraciones de zinc en orina aumentaron significativamente en las mujeres tratadas. Se encontró que la ingestión de zinc en ambos grupos era adecuada y sin embargo, había deficiencia, lo que hace pensar que la reducción en las concentraciones en plasma de este mineral podrían no estar asociadas a la ingestión dietética (Marreiro et al, 2006).

Se ha encontrado también una reducción de leptina en suero de ratas deficientes de zinc. La leptina inhibe la síntesis y liberación de neuropéptido Y (NPY), por lo que la reducción de leptina en suero en ratas deficientes de zinc corresponde a los hallazgos en relación al NPY hipotalámico elevado durante la deficiencia de zinc (Ott y Shay, 2001).

En un estudio realizado en la Universidad de Michigan, participaron nueve hombres sanos con deficiencia marginal de zinc inducida por dieta, los cuales fueron suplementados con 30-60 mg de zinc elemental al día por 4 semanas. Durante la etapa de restricción de zinc, se observó que los niveles de leptina disminuyeron, mientras que durante la suplementación con zinc, los niveles de leptina aumentaron. Adicionalmente, la suplementación con zinc aumentó las concentraciones de interleucina 2 (IL-2) y de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), los cuales podrían ser los responsables del incremento en las concentraciones de leptina (Mantzoros, 1998).

En otro estudio realizado en la Universidad de Guadalajara, se investigaron 14 hombres obesos (IMC  $\geq 27\text{kg/m}^2$ ), 7 de los cuales recibieron un suplemento de 100 mg/día de sulfato de zinc

por 1 mes, y los 7 restantes recibieron un placebo. Se midieron las concentraciones de leptina, así como la sensibilidad de la insulina. Al finalizar el estudio, el grupo suplementado con zinc aumentó sus concentraciones de zinc y leptina en plasma, mientras que en el grupo control no se observó ningún cambio. No hubo ningún cambio en la sensibilidad a la insulina en los dos grupos (Gómez-García et al, 2006).

En otro estudio realizado en humanos por Mantzoros y col (1998), se demostró que la deficiencia de zinc redujo la concentración de leptina en suero. La suplementación incrementó la producción de IL-2 y TNF- $\alpha$ , y estas citocinas a su vez aumentaron la producción de leptina. Aunque todavía no está claro como el zinc regula la expresión de leptina, se cree que es mediante el incremento de las dos citocinas ya mencionadas.

## EL ZINC Y ESTRÉS OXIDATIVO

El zinc tiene la capacidad de protección contra el daño producido por radicales libres. La autooxidación de los lípidos poliinsaturados es por lo general inducida por la interacción entre el hierro inorgánico y el oxígeno; esta interacción es responsable de los cambios patológicos que conllevan a las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo. La oxidación de los lípidos puede ser inhibida por el zinc, la ceruloplasmina, las metaloenzimas: catalasa, peroxidasa y superóxido dismutasa dependientes de zinc y cobre (Prasad, 1991), por lo que la deficiencia de zinc podría estar jugando un papel importante en la génesis de la enfermedad aterosclerótica. La relación del zinc con el estrés oxidativo y obesidad quedó todavía más clara en un estudio realizado en Tailandia, donde se observó que la ingestión baja de zinc se relacionaba con concentraciones bajas de la enzima SOD en individuos obesos, lo que podría estar relacionado con la presencia o desarrollo de enfermedades crónicas (Tungtrongchitr *et al*, 2009).

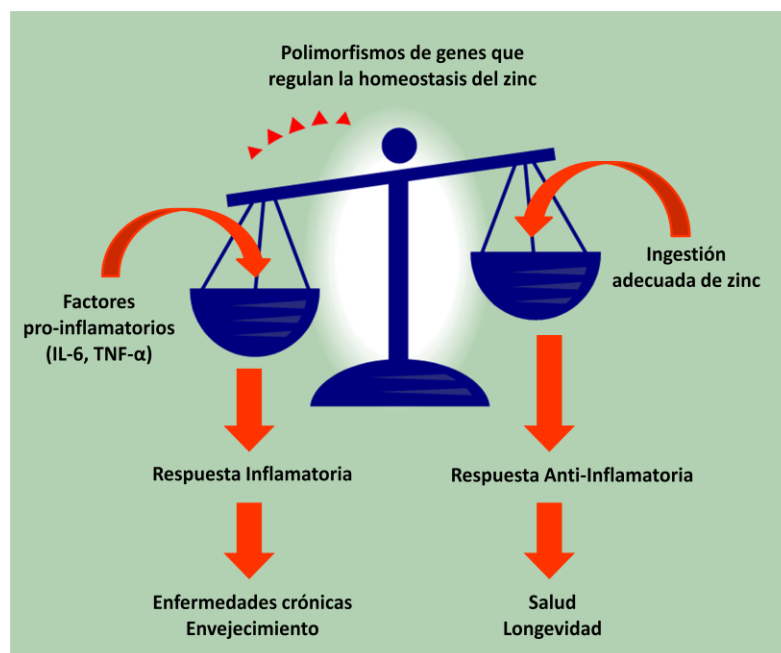
## INFLAMACIÓN Y ZINC

Los estudios de Hering y col (2009) evaluaron el efecto de la deficiencia de zinc sobre TNF- $\alpha$ ; los resultados mostraron que durante la deficiencia de zinc, la producción de TNF- $\alpha$  se incrementaba en células endoteliales. En algunas enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, los pacientes presentan concentraciones de zinc en plasma bajas, mientras que los niveles de TNF- $\alpha$  se muestran elevados (Zoli *et al*, 1998). Sin embargo, otros estudios han mostrado que la suplementación con zinc eleva los niveles de TNF- $\alpha$  (Koropatnick y Zalups, 1997), por lo que la

evidencia científica sobre el papel que juega el zinc en la producción de citocinas inflamatorias es controversial. En un estudio donde se evaluaron las concentraciones de TNF- $\alpha$  en sujetos obesos se encontró que las concentraciones de TNF- $\alpha$  eran mayores en los obesos que en los controles (Corica et al, 1999).

En un estudio realizado por Costarelli (2009) se encontró que existía una relación muy estrecha entre el estado nutricional de zinc y la presencia de obesidad. En particular, los sujetos que tenían un consumo menor de zinc presentaron un estado inflamatorio más exacerbado, un deterioro en el estado nutricional de zinc, un perfil de lípidos alterado y una excesiva producción de insulina en comparación con sujetos obesos pero con un consumo de zinc adecuado.

Algunos polimorfismos en genes que regulan la homeostasis del zinc (Vgr: las metalotioneínas) pueden determinar el balance entre la ingestión adecuada de zinc en contrapeso con factores inflamatorios. Una respuesta inflamatoria elevada puede ser perjudicial e incrementar la susceptibilidad a las enfermedades crónico-degenerativas. Por otro lado, un adecuado estado nutricional de zinc resulta en una adecuada respuesta anti-inflamatoria la cual es esencial en el mantenimiento de la salud y las funciones orgánicas (Figura 2.6) (Mocchegiani y Malavolta, 2008).



**Figura 2.6.** Interacción entre zinc y factores de inflamación que predisponen el desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas. (Mocchegiani y Malavolta, 2008).

## ZINC Y NFKB

La forma en la que el zinc regula la producción de citocinas en el sistema inmune es en base a la acción que ejerce sobre NF- $\kappa$ B. Los efectos del zinc en la translocación de este factor nuclear se le atribuyen a la supresión en la fosforilación y degradación del inhibidor ( $\text{I}\kappa\text{B}$ ), que normalmente secuestra a NF- $\kappa$ B en el citoplasma. Los metabolitos producidos como resultado de la activación de NF- $\kappa$ B contribuyen de manera importante a la fisiopatogénesis de procesos inflamatorios, por lo que el zinc podría jugar un papel importante en la regulación de la transducción de señales inflamatorias (Vasto et al, 2006).

El efecto del zinc sobre la activación de NF- $\kappa$ B ha sido estudiada en algunos experimentos realizados en células HUT-78 (línea celular de linfoma de células T), donde la deficiencia zinc produce una disminución del 60% en  $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$  fosforilado,  $\text{I}\kappa\text{K}$ ,  $\text{I}\kappa\text{B}$  ubiquitinado y NF $\kappa$ B unido a ADN (Prasad, 2007). Por lo tanto, la activación de NF $\kappa$ B es dependiente de zinc en este tipo de células. Además, la deficiencia de zinc disminuye los niveles ARNm de NK- $\kappa$ B p105 (el precursor de NF- $\kappa$ B) (Prasad *et al*, 2001). (Figura 2.7)

Se ha encontrado que la suplementación con zinc a sujetos sanos tiene un efecto protector contra la inducción de NF- $\kappa$ B por TNF- $\alpha$  en células mononucleares. El zinc, entonces, regula negativamente la expresión de citocinas inflamatorias, las cuales a su vez aumentan la producción de ROS y de esta manera el zinc cumple con su función antiinflamatoria y antioxidante (Prasad, 2008). La efectividad de la suplementación de zinc en la disminución del estrés oxidativo y la generación de citocinas inflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  ha sido probada en varios estudios en diferentes poblaciones y bajo diferentes patologías (Prasad, 2009).

En ratones, la deficiencia de zinc se relacionó con el estrés oxidativo y la activación de NF- $\kappa$ B, lo que produce la inducción de COX-2, la expresión del gen de la selectina E, así como la adhesión de monocitos a las células endoteliales. Como ya se ha comentado, el zinc puede regular a NF- $\kappa$ B a través de la activación de PPAR (Shen *et al*, 2008).

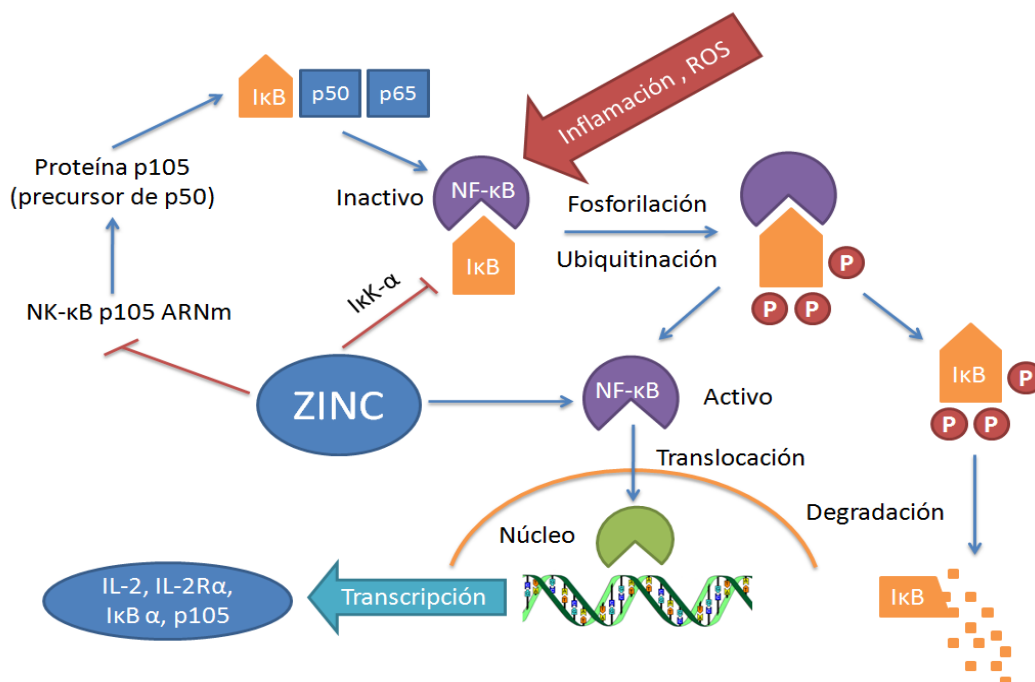


Figura 2.7. Efecto del zinc sobre la activación de NF-κB (Prasad, 2007).

## ZINC Y CITOCINAS

El estado nutricional de zinc afecta la expresión de citocinas inflamatorias como la IL-1β, IL-8 y el TNF-α; al inhibir la fosforilación del inhibidor de NF-κB (IκB) y la translocación de factor nuclear (NF-κB) al núcleo. Como consecuencia de esto, la respuesta inflamatoria se ve disminuida en presencia de concentraciones adecuadas de zinc (Sandstead et al, 2008).

## IL-2

El efecto de la deficiencia de zinc sobre los niveles de IL-2 ha sido estudiado tanto en animales como en humanos (Moulder y Steward, 1989), principalmente en células sanguíneas periféricas mononucleares (PBMC) (Prasad *et al*, 1997). En humanos se evaluó la relación entre la IL-2 y la deficiencia marginal de zinc inducida a través de dieta, y se encontró una menor producción de IL-2 e INF-γ por las células sanguíneas periféricas mononucleares (PBMC), mientras que la producción de IL-10 no se vio afectada (Beck et al, 1997). La manera en la que el zinc interfiere en la producción de citocinas es distinta para cada una de estas y depende del tipo de célula que la secreta. De tal forma que en el caso de la IL-2 y el IFN-γ, producidas por las células T colaboradoras 1 (Th1), la expresión genética se ve incrementada por la acción del zinc. En el caso de las citocinas proinflamatorias, como

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-8 producidas por los monocitos-macrófagos, la expresión genética se ve disminuida (Prasad *et al*, 1996). El estudio de Bao y col (2003), demostró en las células HUT-78 (Linfoblastos humanos malignos Th0) que la deficiencia de zinc disminuía los niveles de ARNm de IL-2 e IFN- $\gamma$ , mientras que en las células HL-60 (monocitos-macrófagos malignos humanos), la deficiencia incrementó los niveles de ARN de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-8. Por lo tanto, el papel que juega el zinc en la producción de estas citocinas depende del tipo de célula a la que esté regulando.

## IL-6

El zinc es indispensable para la liberación de IL-6 y su receptor (IL6sR) (Menéndez *et al*, 2009). En un estudio realizado en Argentina con pacientes que recibieron zinc por medio de nutrición parenteral total (NPT), se encontró que los sujetos graves, con infección, inflamación y daño tisular, presentaban mayor captación de zinc por el hígado, medula ósea y timo, lo que disminuía la cantidad de zinc en plasma, favoreciendo la liberación de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6), así como proteínas de fase aguda. La presencia de inflamación se relaciona con una elevada secreción de citocinas y un secuestro del zinc en plasma a consecuencia del pasaje del zinc a los tejidos para la formación de las citocinas (Menéndez *et al*, 2009). La IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  están directamente inducidos en los monocitos por zinc. El TNF- $\alpha$  ha mostrado ser una citocina que se libera después de la estimulación con zinc causado por la inducción en la transcripción de mRNA de esta citocina (Rink y Kirchner, 2000)

## IL-10

En un estudio realizado en Brownsville con niños México-Americanos deficientes de zinc se estableció que a pesar de que los niños eran deficientes no estaban enfermos lo que permite que la misma deficiencia de zinc per se cambie el ambiente redox de las metalotioneínas lo que produce una liberación de concentraciones picomolares de iones de zinc libres que facilitan la expresión de IL-10. Cuando el estado nutricional de zinc es inadecuado, este mecanismo se apaga y las funciones de Th1 se vuelven dominantes (Sandstead *et al*, 2008).

En general, el zinc parece actuar como un agente antiinflamatorio y antioxidante y debido a que muchas enfermedades crónicas comparten en su etiología un factor proinflamatorio y prooxidativo, el zinc podría utilizarse como un agente quimioprotectivo en estas enfermedades, aunque su efecto depende del tipo de célula que está estimulando y de la citocina inducida (Prasad *et al*, 2007; Bao *et al*, 2003)



## CRP

En los estudios realizados en Alemania para observar la asociación entre las concentraciones en plasma de CRP y el consumo de vitaminas y elementos traza como el zinc, se encontró que el consumo de suplementos de vitaminas y minerales está asociado a una concentración menor de CRP en mujeres (Scheurig et al, 2008). En la obesidad, la producción de IL-6 por parte del tejido adiposo es la que contribuye en la estimulación extrahepática y hepática de CRP (Calabro y Yeh, 2007) lo que hace de la obesidad un estado inflamatorio crónico.

En un estudio realizado en adultos en Chile, se evaluó el estado nutricional del zinc en relación con el estado de inflamación sub-clínico a través de la medición de la CRP (Cediel et al 2009). Los investigadores no observaron ningún cambio en la prevalencia de la deficiencia del mineral y el aumento en las concentraciones de la proteína. Sin embargo, es bien conocido el efecto proinflamatorio de CRP sobre el tejido endotelial en células, lo que aumenta la expresión de la proteína quimotáctica de monocitos 1 (MCP-1), la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), así como al inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) (Dandona, 2008). CRP es considerado hoy día como marcador de riesgo de eventos cardiovasculares (Ridker, 2005).

Se sabe que durante los procesos inflamatorios e infecciosos existe una disminución en las concentraciones de zinc en plasma (Craig et al, 1990); esta disminución no debe ser considerada siempre como una deficiencia ya que en estos estados existe una redistribución de los iones de zinc hacia el hígado durante las reacciones de fase aguda, así como la subsecuente inducción de las metalotioneínas hepáticas las cuales secuestran al zinc (Wellinghausen y Rink, 1998). Esto propicia un círculo vicioso en el que la misma deficiencia de zinc promueve un estado inflamatorio que a su vez ocasiona una disminución en los niveles plasmáticos de zinc.

## ZINC E INSULINA

Se sabe desde hace varias décadas que existe una relación fisicoquímica entre el zinc y la insulina. Esta hormona es producida por las células beta del páncreas como una cadena polipeptídica la cual se dobla en si misma y se une entre sí por dos enlaces disulfuro. Esta proinsulina es dividida para formar al péptido C y formar dos moléculas polipeptídicas (alfa y beta) de 51 aminoácidos en

total las cuales conforman a la insulina monomérica. En presencia de zinc estos monómeros de insulina se ensamblan para formar un dímero el cual se almacena y puede ser secretado en respuesta al aumento en las concentraciones de glucosa sérica (Chausmer, 1998).

Análisis in vitro en presencia de zinc reflejan la unión de tres dímeros de insulina para formar un hexámero. Esta forma de insulina es relativamente estable y los cambios producidos a esta estructura parecen tener consecuencias biológicas importantes en cuanto a la liberación y actividad de la insulina. También se sabe que estos cambios pueden afectar la capacidad de unión de la insulina a su receptor (Chausmer, 1998). De esta manera, el zinc se ve involucrado en la regulación de la insulina. La figura 2.8 muestra la el proceso de síntesis de insulina

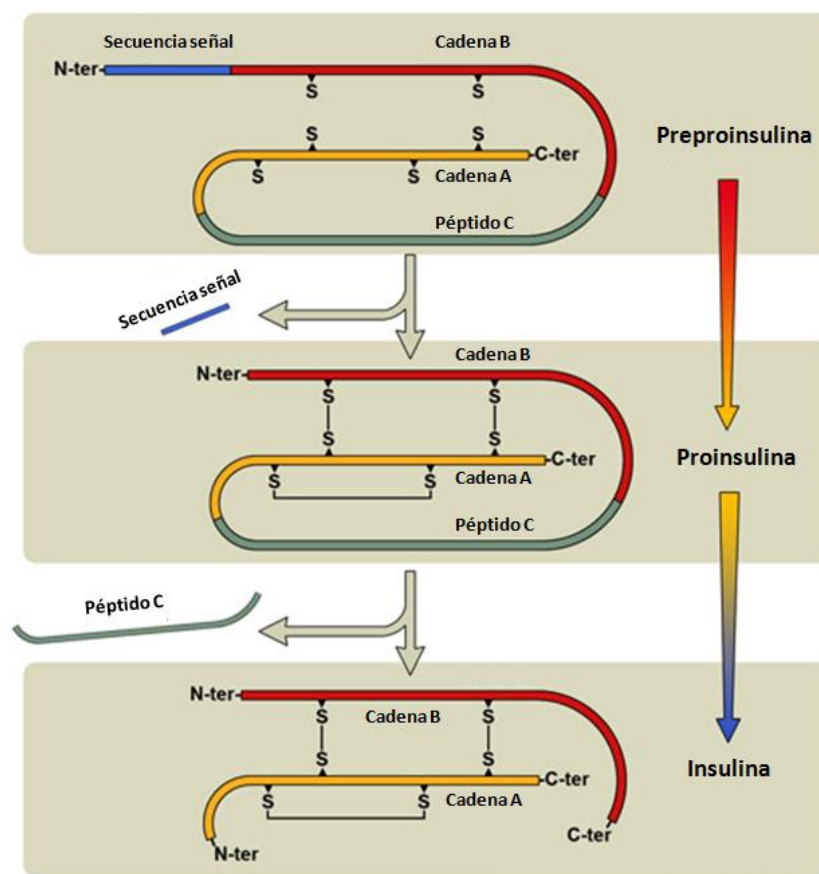


Figura 2.8. Síntesis de Insulina (Beta Cell Biology Consortium, 2004)

## EL ZINC EN EL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS

El papel del zinc en el metabolismo de carbohidratos es de gran importancia debido a su relación con la insulina (Chen et al, 1997). Como ya se señaló anteriormente, la deficiencia de zinc disminuye la secreción de insulina, aumenta la resistencia a la misma y aumenta las concentraciones de glucosa en sangre. En experimentos in vitro realizados con hepatocitos de ratón alimentados con zinc, se observó inhibición de la gluconeogénesis y una estimulación significativa de la glucólisis (Brand et al, 1996). Esto es debido a que el zinc regula acciones como la inhibición de la fosforiliascinasa dependiente de AMPc, la fosforilación de la glucógeno fosforilasa (Díaz-Zaragoza y Hicks-Gómez, 1995), la activación de la piruvatocinasa que convierte al piruvato en acetil coenzima-A lo que permite su paso hacia el ciclo de Krebs y por último activa a la fructosa 2,6 bifosfato/fosfofructocinasa-2 (Brand et al, 1996).

## EL ZINC Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Actualmente no existe evidencia que aclare que evento ocurre primero si los efectos de la diabetes y la hiperglucemia sobre el metabolismo del zinc o los efectos que acompañan las alteraciones en la homeostasis del zinc sobre el metabolismo de carbohidratos (Chausmer, 1998).

El estado inflamatorio desencadena varios desórdenes como son la resistencia a la insulina, las dislipidemias y las complicaciones cardiovasculares y hepáticas. Junto con el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado desempeñan un papel clave en el metabolismo de la glucosa dependiente de insulina. El zinc tiene una función importante en la regulación hormonal al favorecer la interacción entre el receptor y sustrato (Marreiro et al, 2004). El receptor de insulina es un dímero formado de una subunidad extracelular  $\alpha$ , que es el sitio donde se une la insulina, y una subunidad  $\beta$  intracelular que es donde se crea el sitio de unión para el sustrato del receptor a insulina (IRS). Este receptor al ser una tirosin-cinasa tiene la capacidad de autofosforilarse y de fosforilar otras proteínas citoplasmáticas que forman parte de la cascada de señalización de la insulina; tal es el caso de IRS-1 quien posteriormente activa a la cinasa-3 de fosfatidilinositol (PI3K). Una vez activa, PI3K cataliza la fosforilación de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PI3) y activa a la proteína cinasa B (PKB), estas reacciones culminan con la translocación del transportador de glucosa a la membrana (Frigolet et al, 2006). Se ha demostrado que la citocina inflamatoria TNF- $\alpha$  causa un descenso moderado en la autofosforilación de IRS-1, lo que sugiere el papel que juega esta citocina en el desarrollo de la

resistencia a la insulina (Marcos-Gómez et al, 2008). Adicionalmente, otros factores como los ácidos grasos libres, la lipoproteínlipasa (LPL), la leptina, la resistina y la interleucina-6 (IL-6) están involucrados en la inhibición y función de este receptor (Marreiro et al, 2004). El receptor activado de la proliferación de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ) también tiene una función importante en promover el metabolismo de la glucosa. La insulina actúa directamente activando a PPAR- $\gamma$ , con lo que se produce una reducción en la liberación de ácidos grasos libres y la señalización de TNF- $\alpha$  (Marreiro et al, 2004).

Chen y colaboradores en 1998, evaluaron el efecto de la suplementación con zinc en el control de la glucemia y los niveles de insulina en ratones diabéticos obesos con resistencia a la insulina. Se encontró una reducción en plasma de los niveles de insulina y glucosa. Se sugirió que el efecto del zinc en la reducción de insulina en plasma se puede atribuir al efecto directo del mineral en la reducción de la secreción pancreática de insulina o de la potenciación de la acción de la hormona sobre los tejidos periféricos.

Marchensini y col (1998) proporcionaron un suplemento de zinc de 136 mg/día durante 60 días en pacientes cirróticos con intolerancia a la glucosa. Se observó al finalizar el estudio una mejoría en la utilización de la glucosa, pero ningún efecto sobre la secreción de insulina. Los autores sugirieron que la acción del zinc radicaba en el aumento de la actividad de los transportadores de glucosa (GLUT-1 y GLUT-2), los cuales son independientes de insulina (Marchensini et al, 1998).

Varios estudios demuestran el efecto positivo de la suplementación con zinc sobre la resistencia a la insulina a nivel de la protección de los grupos tiol en la traducción de la señal de la insulina, donde el zinc participa protegiendo a la molécula y ejerciendo efectos benéficos sobre la sensibilidad a esta hormona (Marreiro et al, 2004). Otro posible mecanismo de cómo la deficiencia de zinc podría contribuir a la resistencia a la insulina se relaciona directamente con la capacidad antioxidante de este mineral. El aumento en la peroxidación lipídica contribuye a la reducción en la actividad de la superóxido dismutasa, la cual depende de zinc. Esta enzima interviene en las características de las membranas celulares tales como la fluidez y el transporte de glucosa (Marreiro et al, 2004).

## EL ZINC EN LA DIABETES

El mecanismo de homeostasis del zinc se ve alterado en la diabetes debido a la presencia de hipozincemia la cual resulta de hiperzincuria o disminución de la absorción de zinc en el intestino. Al parecer la hiperzincuria es resultado más de la hiperglucemia que de algún otro efecto de la insulina a nivel renal (Chausmer, 1998). En un estudio realizado en India en pacientes diabéticos hombres y mujeres de 20 años, la concentración de zinc en suero fue aproximadamente 40% menor en los diabéticos, lo que demuestra la alta prevalencia de hipozincemia en esta enfermedad (Grag et al, 1994). Se cree que la hiperglucemia interfiere en el transporte activo del zinc hacia las células tubulares del riñón. Esto también se observó en 175 pacientes con DM1 y DM2 donde se encontró una correlación positiva entre las concentraciones de hemoglobina glucosilada (A1c) con la excreción de zinc por orina (El-Yazigi et al, 1993).

## EL ZINC EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El papel del zinc en la aterosclerosis no está bien definido. Estudios epidemiológicos siguieron que en algunas poblaciones las concentraciones bajas de zinc se asocian con enfermedades coronarias (Shingh *et al*, 1997). Existe aún controversia en como el zinc afecta al metabolismo de las lipoproteínas; estudios han mostrado el efecto de la suplementación con zinc en la disminución de las concentraciones totales de colesterol y LDL. Por otro lado, un número de estudios han demostrado que la suplementación tiene un efecto ligero en la disminución de las lipoproteínas, así como una disminución en las concentraciones de HDL (Hooper et al, 1980; Black *et al*, 1988). Durante la lipólisis de los quilomicrones a través de la lipoproteína lipasa, los lípidos de superficie (colesterol libre y fosfolípidos), así como las apoproteínas como la apo C y la apo A-IV son transferidas desde los quilomicrones a HDL. Al parecer en la deficiencia de zinc este mecanismo está alterado (Lefevre et al, 1985).

El impacto que tiene la deficiencia de zinc sobre la hipertensión se cree que es vía la ruta del óxido nítrico lo que implica un factor de riesgo importante en el desarrollo de la aterosclerosis (Vasto et al, 2006). Por otra parte, el zinc previene la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su ingestión por parte de los macrófagos (Wilkins y Leake, 1994) lo que consecuentemente detiene el mecanismo principal de la aterogénesis. El zinc afecta también la actividad de la lipasa,

enzima involucrada en la producción de colesterol, por lo que concentraciones bajas de zinc se correlacionan con un nivel de colesterol más alto. De esta forma, la deficiencia de zinc se ha sugerido como parte de los factores de riesgo ambientales de aterosclerosis (Giacconi *et al*, 2008).

Estudios epidemiológicos han sugerido la relación entre las bajas concentraciones de zinc con la enfermedad cardiovascular. Además se ha reportado que en pacientes ateroscleróticos, las concentraciones de zinc son significativamente menores que en otros pacientes con enfermedad del corazón (Reiterer *et al*, 2005), y por tanto, los requerimientos de zinc durante el daño endotelial se ven incrementados durante los procesos inflamatorios (Vasto *et al*, 2006). Se han demostrado que las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias del zinc se ven afectadas durante la deficiencia lo que incrementa la producción de factores proinflamatorios que favorecen la activación de las células endoteliales (Reiterer *et al*, 2005).

Además de la función antioxidante del zinc, se ha reportado que parece ser esencial para las propiedades protectoras de los receptores activadores de la proliferación del peroxisoma  $\alpha$  y  $\gamma$  (PPARs) en las células endoteliales. Los PPARs al tener tener efectos antiinflamatorios protegen contra la activación endotelial (Reiterer *et al*, 2005).

Estudios realizados desde los años 80's indican que las dietas deficientes de zinc pueden perturbar significativamente el metabolismo del colesterol. Los estudios realizados en ratas reportan que la deficiencia de zinc produce la disminución específicamente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)(Lefevre *et al*, 1985).

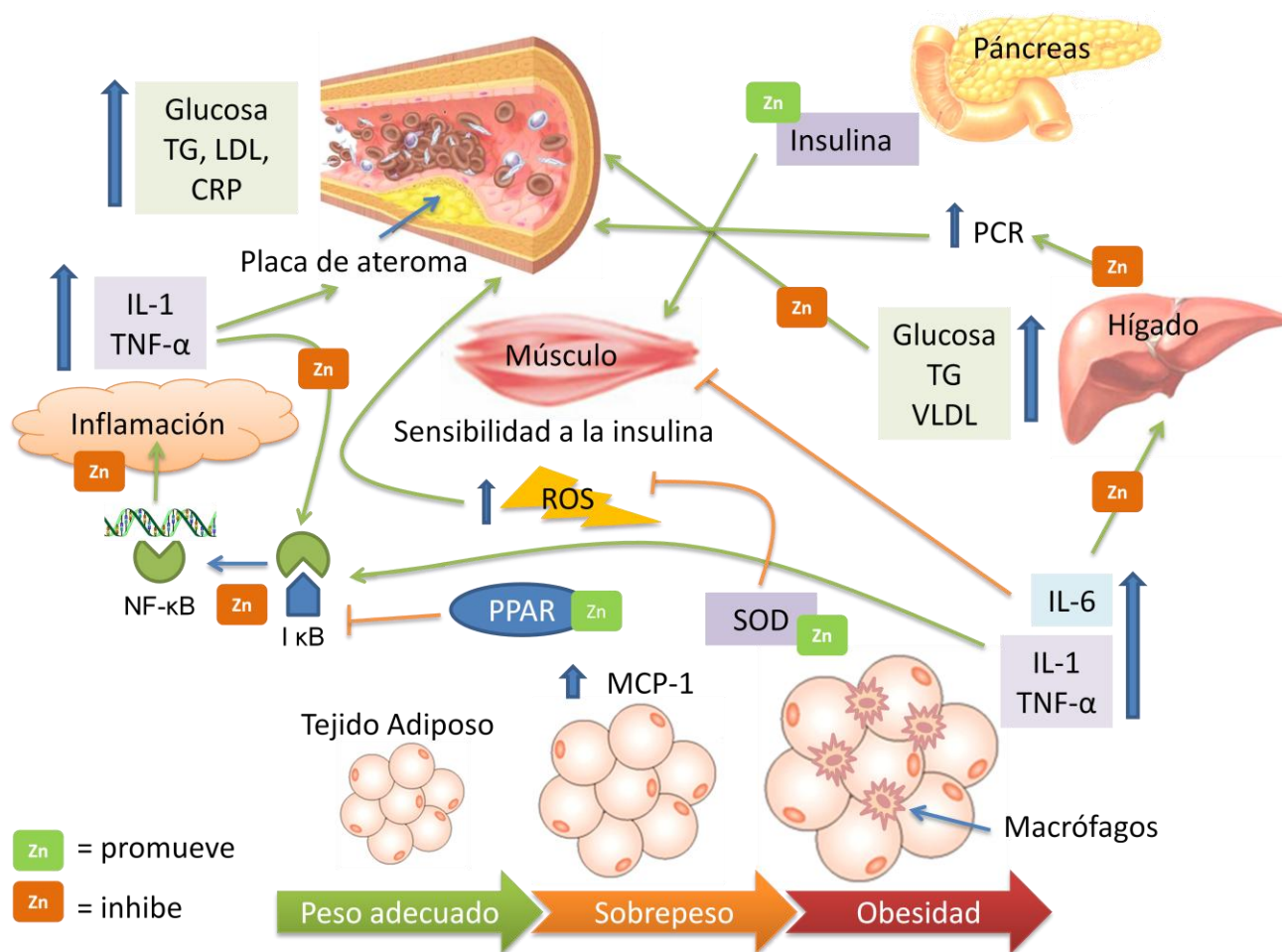
## **ZINC, DIABETES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El riesgo de padecer la enfermedad cardiovascular es de 2 a 4 veces mayor en los diabéticos. Este riesgo se ve incrementado por factores tradicionales como la hipertensión, anormalidades en el perfil lipídico, el tabaquismo y la obesidad (Soinio *et al*, 2007).

Un estudio de cohorte realizado en Finlandia por Soinio y col (2007), siguió a 1,059 pacientes con DM2 durante 8 años. Los pacientes con concentraciones menores a 14.1  $\mu\text{mol/L}$  tuvieron un

riesgo mayor de mortalidad por ECV que los pacientes con niveles de zinc en plasma mayores a 14.1  $\mu\text{mol/L}$ , lo que sugiere que las concentraciones bajas de zinc en plasma son un factor independiente de riesgo de eventos cardiovasculares en diabéticos.

Por último, la figura 2.9 muestra un panorama general de las acciones del zinc en el desarrollo de las enfermedades crónico degenerativas.



**Figura 2.9.** Panorama general de las acciones del zinc en las enfermedades crónico degenerativas.

# III. JUSTIFICACIÓN





Actualmente en México existe un serio problema de sobrepeso y obesidad en toda la población. Específicamente en mujeres, el 71.9% de las mujeres mayores de 20 años de edad tienen prevalencias combinadas de sobrepeso u obesidad (Olaiz *et al*, 2006). La obesidad representa uno de los factores de riesgo más importantes asociado al desarrollo de enfermedades crónico degenerativas, como son la diabetes y la enfermedad cardiovascular; estos padecimientos representan, junto con los tumores malignos, las principales causas de muerte en México (INEGI, 2008).

Por otro lado, la deficiencia de micronutrientos, específicamente de zinc, representa un factor de riesgo de diversas enfermedades. En 1999, el promedio en México de las concentraciones de zinc en plasma fue de alrededor de 6 mg; la prevalencia de deficiencia de zinc fue del 30.8% en mujeres embarazadas mientras que en las no embarazadas fue del 29.7% (Sepulveda *et al*, 1999).

Se han comprobado las propiedades del zinc como antioxidante y como factor fundamental en el metabolismo de lípidos y carbohidratos. De igual manera, sus funciones en el sistema inmune y la regulación de los procesos inflamatorios son de gran importancia para la comprensión del papel que juega el zinc en el desarrollo de las enfermedades crónico degenerativas. Existen varios estudios que reflejan la asociación de la deficiencia de zinc con el aumento en el riesgo de enfermedades como la aterosclerosis, la diabetes y las cardiopatías. Por lo anterior, es de gran interés conocer la relación entre el zinc a través de la medición de zinc en plasma con el riesgo de padecer obesidad y sus comorbilidades, todo esto mediante la medición de diferentes biomarcadores de inflamación, así como la evaluación de componentes antropométricos. No existe actualmente información suficiente en nuestro país que compruebe sobre la contribución del zinc en el desarrollo de este grupo de enfermedades.

# IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## **HIPOTESIS**

- Las bajas concentraciones de zinc en plasma aumentan los factores de riesgo de padecer obesidad y sus comorbilidades en mujeres adultas de zonas rurales de Querétaro.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la relación de la concentración de zinc en plasma con la obesidad y sus comorbilidades en mujeres adultas de zonas rurales del estado de Querétaro

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la relación entre las concentraciones de zinc en plasma y los componentes antropométricos y de composición corporal en mujeres adultas.
- Evaluar la relación entre las concentraciones de zinc en plasma y las concentraciones de leptina.
- Analizar la relación entre las concentraciones de zinc en plasma y la inflamación sistémica de bajo grado a través de CRP, IL-2, IL-10, IL-1, IL-12 e IL-6.
- Determinar la relación entre las concentraciones de zinc en plasma y el perfil lipídico
- Evaluar la relación entre las contracciones de zinc en plasma y la glucosa.

# V.MATERIALES Y METODOS



## TIPO DE ESTUDIO

Transversal-Observacional

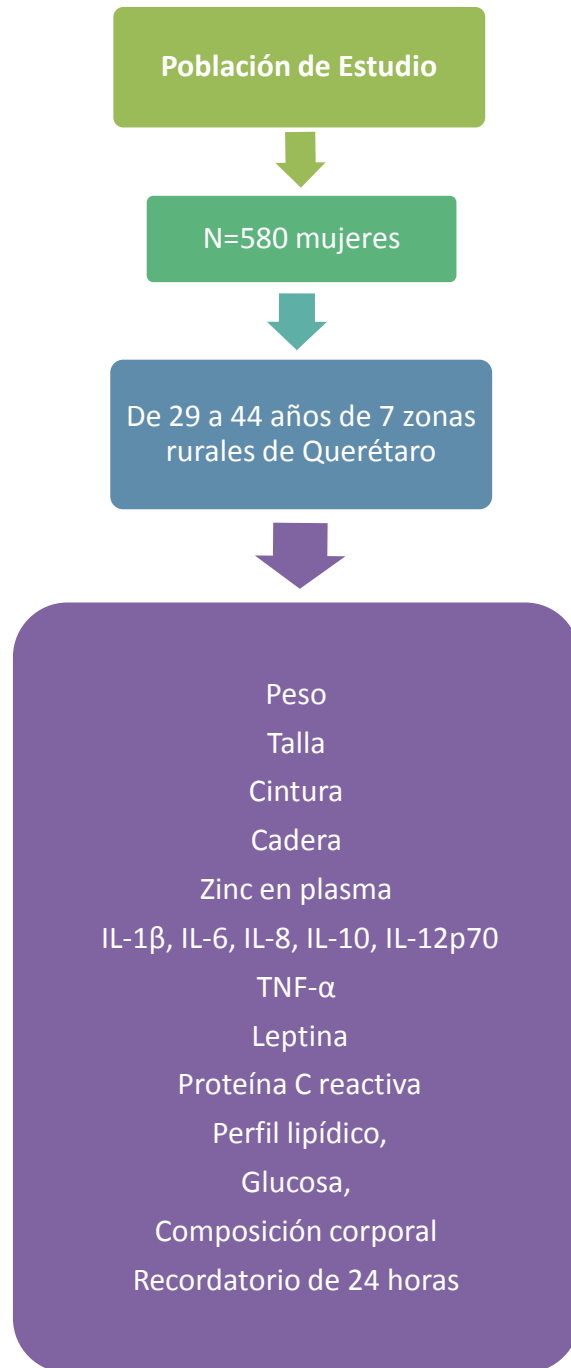
## POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio se conformó de un total de 580 mujeres adultas con una edad promedio de  $37 \pm 7.5$  años pertenecientes a 7 comunidades rurales del Estado de Querétaro (El Blanco, San Ildefonso, San Vicente, Purísima de Cubos, La Esperanza, La Peñuela y México Lindo). Se llevaron a cabo los procedimientos éticos, se les informó acerca del objetivo del estudio y se realizó la firma de la carta de consentimiento de manera voluntaria. De igual manera, se llevó a cabo una entrevista en la que se llenaron los cuestionarios sobre la historia clínica y el formato de inclusión/exclusión. Todo fue aprobado por el Comité Interno de Investigación en Humanos de la Facultad de Ciencias Naturales, en la Universidad Autónoma de Querétaro.

A una submuestra de 80 mujeres se les hizo un análisis de dieta a través de recordatorios de 24 horas; con esta información se calculó el consumo de zinc. Se les tomaron muestras sanguíneas a cada mujer en ayunas en las clínicas de salud de cada comunidad. Se les pidió a las participantes no ingerir alimentos por lo menos 12 horas antes de la toma de muestra. Los análisis bioquímicos incluyeron perfil de lípidos, concentración de glucosa, proteína C reactiva, interleucina  $1\beta$ , interleucina 6, interleucina 10, interleucina 8, interleucina 12p70, factor de necrosis tumoral alfa, leptina y zinc en plasma. Todas las muestras se analizaron por duplicado en el Laboratorio de Nutrición Humana de la Facultad de Ciencias Naturales.

Todas las participantes fueron citadas en las escuelas o centros de salud para transportarlas a la Unidad Metabólica de la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Querétaro donde se realizaron las evaluaciones de antropometría y composición corporal. Se realizaron las técnicas antropométricas de peso, estatura, circunferencia de cintura y cadera. Todas las medidas se realizaron por duplicado, en forma no consecutiva, por personal previamente estandarizado. La evaluación de composición corporal (porcentaje de grasa corporal) se realizó por medio de absorciometría dual de rayos X (DEXA).

Figura 5.1. Diseño experimental



## EVALUACIÓN ANTROPOMÉTRICA

Las medidas antropométricas se tomaron por duplicado por nutriólogas siguiendo procedimientos estándares (Lohman, 1988).

Determinación de peso: las mujeres fueron pesadas en ropa ligera, sin suéter o chamarra, sin zapatos, utilizando una báscula (SECA ONDA, Mod 843).

Medición de talla: las participantes se midieron descalzas utilizando un estadiómetro portátil (SECA Mod 206) con una precisión de 0.1 cm.

Índice de masa corporal: el IMC se determinó dividiendo el peso corporal (en kilogramos) entre el cuadrado de la estatura (en metros). Se consideró obesidad cuando el IMC era mayor o igual a 30, sobrepeso con IMC entre 25–29.9 y adecuado menor a 25 (WHO, 2003)

Circunferencia cintura y cadera: la circunferencia de cintura y cadera se midieron con una precisión de 0.1 cm utilizando cintas flexibles (Cinta de Fibra de Vidrio SECA Modelo 200). La cintura se midió alrededor del abdomen sobre el punto medio identificado entre el borde inferior de la última costilla y el borde superior de la cresta iliaca. Para medir la circunferencia de cadera, el evaluador realizó la medición en cuclillas junto a la participante y colocaba la cinta métrica alrededor de parte más prominente de los glúteos (Lohman, 1988). (Cuadro 5.1 y 5.2)

**Cuadro 5.1.** Puntos de corte para evaluar riesgo para desarrollar complicaciones metabólicas relacionadas con la obesidad de acuerdo con la circunferencia de cintura (WHO, 2000)

Riesgo de complicaciones metabólicas	Incrementado	Sustancialmente incrementado
Hombres	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Mujeres	≥ 80 cm	≥ 88 cm

**Cuadro 5.2.** Índice Cintura Cadera y su escala de estimación para los riesgos de la salud (WHO, 2000)

Riesgo	Hombres	Mujeres
Alto	> 0.95	> 0.85
Moderado	0.90 - 0.95	0.80 - 0.85
Bajo	< 0.90	< 0.80

## COMPOSICIÓN CORPORAL

La determinación de composición corporal se realizó por medio de DEXA (Hologic Mod Explorer). A todas las mujeres se les practicó una prueba de embarazo antes de realizar esta medición. Las pacientes podían estar completamente vestida mientras se realizaba la medición, pero no debían portar objetos metálicos, tales como cierres, botones, llaves, o monedas. Se consideró como normal un porcentaje de grasa menor de 25, riesgo moderado de 25 a 30, y riesgo alto un porcentaje mayor a 30 (WHO, 2000)

## EVALUACIÓN BIOQUÍMICA

*Determinación del perfil lipídico:* Se determinaron triglicéridos, colesterol total y lipoproteínas de alta densidad utilizando un kit comercial (Sera-Pak Kit Bayer Diagnostics, Francia) en un analizador Bayer RA-50. Las lipoproteínas de baja densidad se calcularon a partir de las determinaciones anteriores utilizando la fórmula de Friedewald (Eblen-Zajjur, 2001)

**Cuadro 5.3.** Puntos de corte para evaluar los niveles de TG en sangre (AHA, 2009)

Nivel	Niveles en sangre
Normal	<150 mg/dL
Limítrofe-Alto	150-199 mg/dL
Alto	200-499 mg/dL
Muy alto	>500 mg/dL

**Cuadro 5.4.** Puntos de corte para evaluar los niveles de colesterol total en sangre (AHA, 2009)

Nivel	Niveles en sangre
Deseable	<200 mg/dL
Limítrofe-Alto	200-239 mg/dL
Riesgo Alto	>240 mg/dL

**Cuadro 5.5.** Puntos de corte para determinar riesgo de enfermedad cardiovascular a partir de los niveles de HDL en sangre (AHA, 2009)

Nivel	Niveles en sangre
Riesgo Alto	<50 mg/dL
Protección	50-60 mg/dL



**Cuadro 5.6.** Puntos de corte para evaluar los niveles de LDL en sangre (AHA, 2009)

Nivel	Niveles en sangre
Optimo	<100 mg/dL
Cercano a lo optimo / Por arriba de lo optimo	100-129 mg/dL
Limítrofe Alto	130-159 mg/dL
Alto	160-189 mg/dL
Muy Alto	>190 mg/dL

Determinación de glucosa en sangre: La glucosa sanguínea se midió mediante el método enzimático colorimétrico (GOD – PAP Method, Human Diagnostic, Alemania).

**Cuadro 5.7.** Punto de corte para determinar glucosa de riesgo en ayuno (NOM-015-SSA2-1994)

Nivel	En ayuno
Glucemia de riesgo	>126 mg/dL

Determinación de leptina: La concentración de leptina en plasma se determinó por medio de un kit comercial utilizando la técnica de ELISA (Linco Research, St Charles, MO) en un lector de ELISA Thermo Multiskan Ascent.

Determinación de proteína C reactiva: Se llevó a cabo mediante un kit comercial utilizando la de ELISA (Linco Research, St Charles, MO).

Determinación de interleucinas y factor de necrosis tumoral: Se llevó a cabo mediante citometría de flujo utilizando un kit de inflamación humana (BD Biosciences, San Jose, CA) en un citometro de flujo FACC Scan.

Determinación de zinc en plasma: Las concentraciones de zinc fueron medidas por duplicado mediante espectrofotometría de absorción atómica utilizando un espectrofotómetro Perkin-Elmer (Modelo AAnalyst 7000).

## EVALUACIÓN DE LA DIETA

Las determinaciones dietéticas fueron realizadas por nutriólogas estandarizadas en la aplicación de cuestionarios y recordatorios.

Recordatorio de 24 horas: Se realizaron 3 recordatorios de 24 horas, dos entre semana y 1 de fin de semana a las participantes. Se estimó el consumo de zinc utilizando las tablas de composición de alimentos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y de la USDA. Esta medición se realizó en una submuestra de 80 mujeres.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron análisis descriptivos de todas las variables continuas y tablas de frecuencias de las variables categóricas de todas las participantes. Se realizó un análisis de correlación de Pearson para identificar asociaciones entre las siguientes variables: perfil de lípidos, glucosa, leptina, CRP, interleucinas, porcentaje de grasa y adiposidad central. También se realizaron análisis de regresión lineal para evaluar el efecto de las concentraciones de zinc en plasma en las variables dependientes mencionadas. En los análisis de varianza y de regresión lineal, se procuró la normalidad de las variables, transformando mediante logaritmo natural o raíz cuadrada las variables que no cumplieran con el supuesto de normalidad para CRP y leptina. Debido a que las variables de interleucinas no tienen una distribución normal se transformaron en variables categóricas de la siguiente manera:

Sin inflamación	0
Con inflamación de bajo grado	1
Con inflamación aguda	2

Las variables categóricas creadas se incluyeron en los modelos de regresión multinomial en donde la variable dependiente fue cada una de las interleucinas y las independientes las concentraciones de zinc y edad como variable de control. También se realizaron tablas cruzadas de las variables de interleucinas con la variable categórica de deficientes y no deficientes de zinc para obtener la prueba de Chi cuadrada y cálculo de la razón de momios. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.

# VI. RESULTADOS



## CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La edad promedio de las 580 mujeres fue de 37 años. La mayoría de la población presentó sobrepeso u obesidad y un porcentaje de grasa corporal de alto riesgo; la mayor parte de la grasa corporal se encuentra localizada en la parte abdominal. Las dislipidemias más comunes en esta población fueron hipertrigliceridemia y bajas concentraciones de colesterol HDL. Se presentó un 12.8% de concentraciones elevadas de glucosa (Cuadro 6.1).

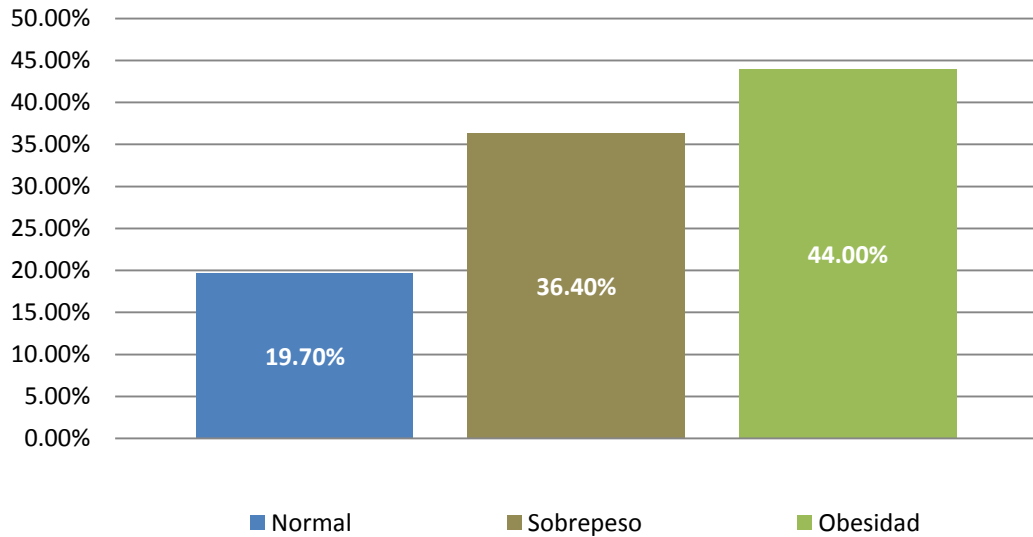
**Cuadro 6.1.** Características generales de las mujeres incluidas en el estudio

Variable	Media ± DE	N
Edad (años)	36.91 ± 7.57	580
Peso (kg)	68.20 ± 12.76	580
Índice de Masa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	29.68 ± 5.47	580
Grasa Corporal (%)	37.85 ± 4.53	580
Circunferencia de Cintura (cm)	90.28 ± 11.46	580
Circunferencia de Cadera (cm)	104.21 ± 11.41	580
Índice Cintura-Cadera	0.87 ± 0.07	580
Glucosa (mg/dL)	88.42 ± 27.09	564
Colesterol (mg/dL)	165.49 ± 40.25	573
Triglicéridos (mg/dL)	160.41 ± 102.10	564
Colesterol HDL (mg/dL)	47.61 ± 12.54	564
Colesterol LDL (mg/dL)	87.71 ± 40.70	564
Leptina (ng/mL)	32.20 ± 18.54	553
CRP (mg/mL)	5.04 ± 3.78	556
Zinc en plasma (mg/dL)	124.10 ± 69.55	558

\*DE = Desviación estándar

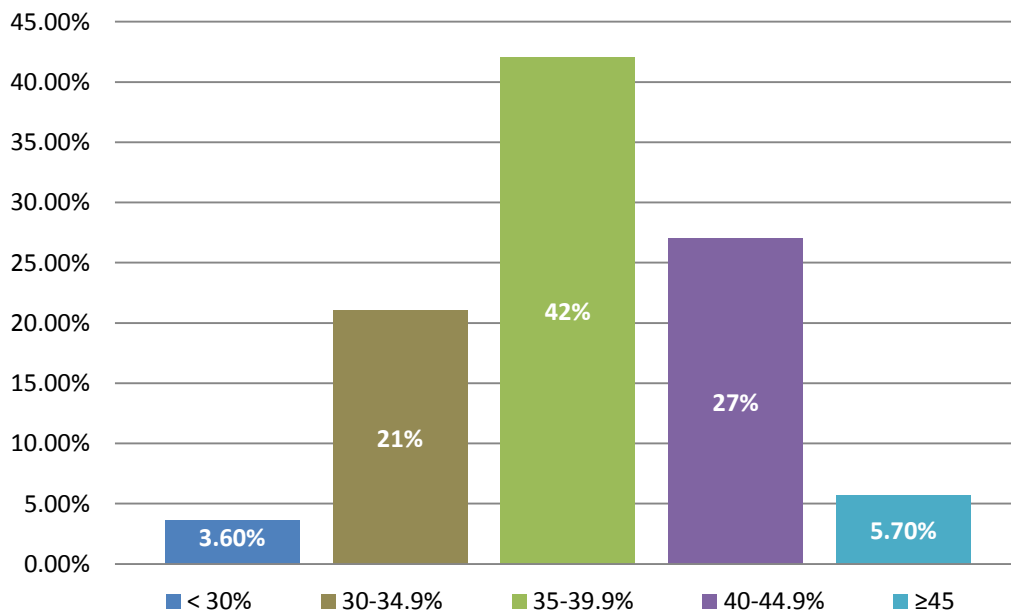
## SOBREPESO, OBESIDAD Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL

Las mujeres de esta zona rural de Querétaro presentaron el 36.4% sobrepeso y el 44% obesidad lo que significa que 8 de cada 10 mujeres de esta zona rural presentan riesgo de enfermedades crónico-degenerativas debido al sobrepeso y obesidad (Figura 6.1)



**Figura 6.1.** Prevalencia de sobrepeso y obesidad según el IMC en la población de mujeres (n=580).

En relación al porcentaje de grasa, el promedio fue de 37.85% y solo el 3.6% de la población presentó un porcentaje de grasa adecuado por debajo del 30% (Figura 6.2). Lo anterior significa que el 96.4% de las mujeres de esta población tienen un riesgo elevado de enfermedades crónico-degenerativas como diabetes y enfermedad cardiovascular debido al exceso de grasa corporal.



**Figura 6.2.** Porcentaje de grasa de las mujeres del estudio (n=576)

### PERFIL DE LÍPIDOS

El perfil de lípidos muestra que esta población padece un problema de hipertrigliceridemia con una prevalencia del 58% y una baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) con una prevalencia del 60%. El 80% de las mujeres tuvieron niveles de colesterol por debajo de los 200 mg/dL, un 14% valores entre 200 y 240 mg/dL y solo un 5% por arriba de 240 mg/dL. Mientas que el 20% de las mujeres tuvieron niveles de riesgo de LDL por arriba de los 130 mg/dL (Figura 6.3).

12.3

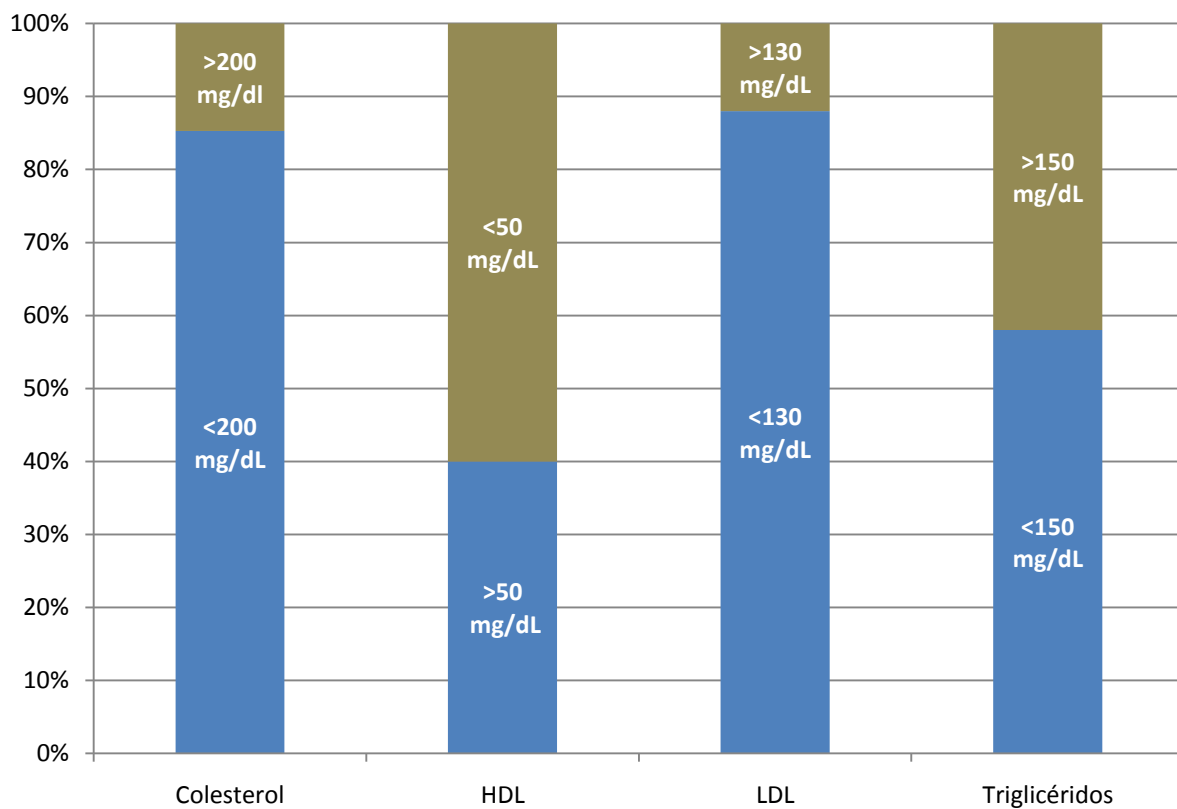
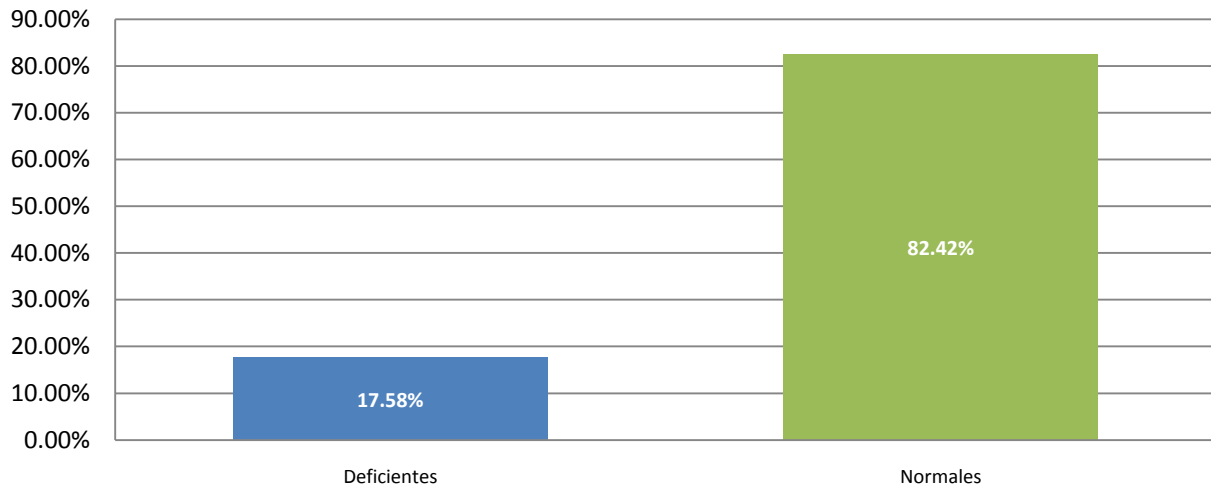


Figura 6.3. Perfil de lípidos de mujeres de zona rural (n=549)

### ZINC EN PLASMA

Las concentraciones zinc en plasma fueron adecuadas para el 82.42 % de la población mientras que un 17.58 % tuvo concentraciones bajas de zinc (Figura 6.4). No se observó diferencia entre las concentraciones de zinc en plasma en las mujeres con peso normal, sobrepeso u obesidad.



**Figura 6.4.** Distribución porcentual de zinc en plasma en mujeres de zona rural (N=558)

### CONSUMO DE ZINC

Se recabó la información sobre el consumo de zinc mediante recordatorios de 24 horas; posteriormente se evaluó si había diferencia en el consumo entre las mujeres con peso normal, sobrepeso u obesidad (Cuadro 6.2) En promedio el consumo fue de  $5.09 \pm 3.34$ , lo que representa el  $46.3 \pm 30.4\%$  del porcentaje de adecuación para zinc.

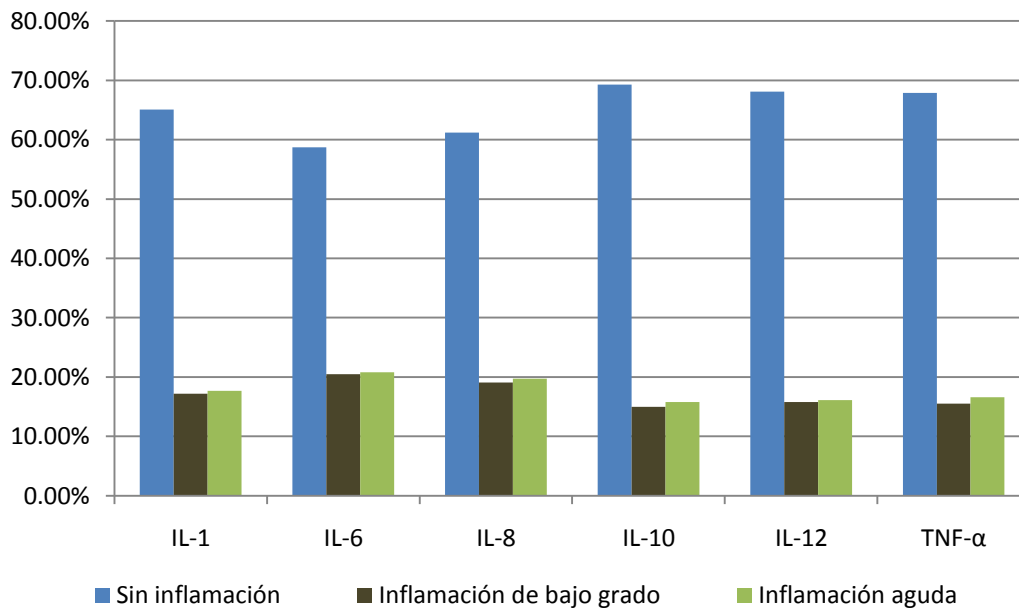
**Cuadro 6.2.** Consumo de zinc de mujeres de zonas rurales determinado recordatorio de 24 hrs (N=80)  
(Media  $\pm$  DE) [Porcentaje de adecuación (Media  $\pm$  DE)]\*

	Total	Obesidad	Sobrepeso	Normal
Consumo de Zinc (mg)	$5.09 \pm 3.34$ [46.31 $\pm$ 30.40]	$6.33 \pm 3.62$ [57.56 $\pm$ 32.95]	$4.46 \pm 3.14$ [40.58 $\pm$ 28.59]	$4.74 \pm 3.05$ [43.09 $\pm$ 27.80]

\*No hubo diferencias entre grupos

## CITOCINAS

Entre el 58.7 y el 69.3% de la población estudiada se encontró en un nivel adecuado de marcadores de inflamación, lo cual no conlleva riesgo de enfermedad crónica-degenerativa (Figura 6.5). Entre el 15.5 y el 20.5% se encontraron con concentraciones de citocinas relacionadas a inflamación sistémica de bajo grado.



**Figura 6.5.** Distribución porcentual de las concentraciones de citocinas en plasma en mujeres de zona rural (N=380)

## ZINC, OBESIDAD Y SUS COMORBILIDADES

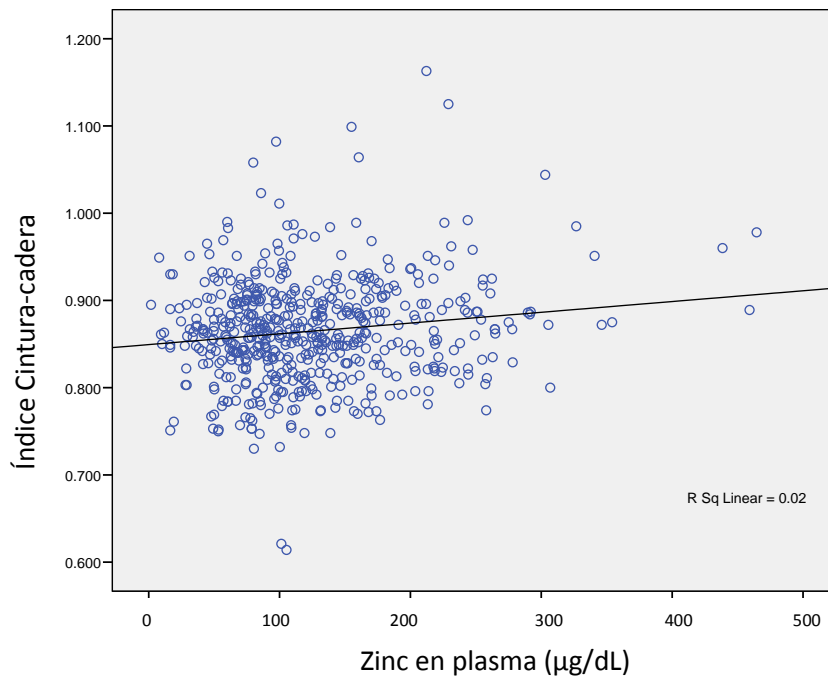
Se realizó una regresión lineal para encontrar la asociación entre las variables dependientes y las concentraciones de zinc en plasma. De todas las variables, se encontró una asociación positiva significativa de la concentración de zinc con en el índice cintura-cadera, la glucosa en ayunas, el colesterol total, triglicéridos y colesterol LDL (Cuadro 6.3 y Figuras 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 y 6.10). Lo anterior significa que a mayores concentraciones de zinc en plasma mayor índice cintura-cadera, glucosa, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol total.



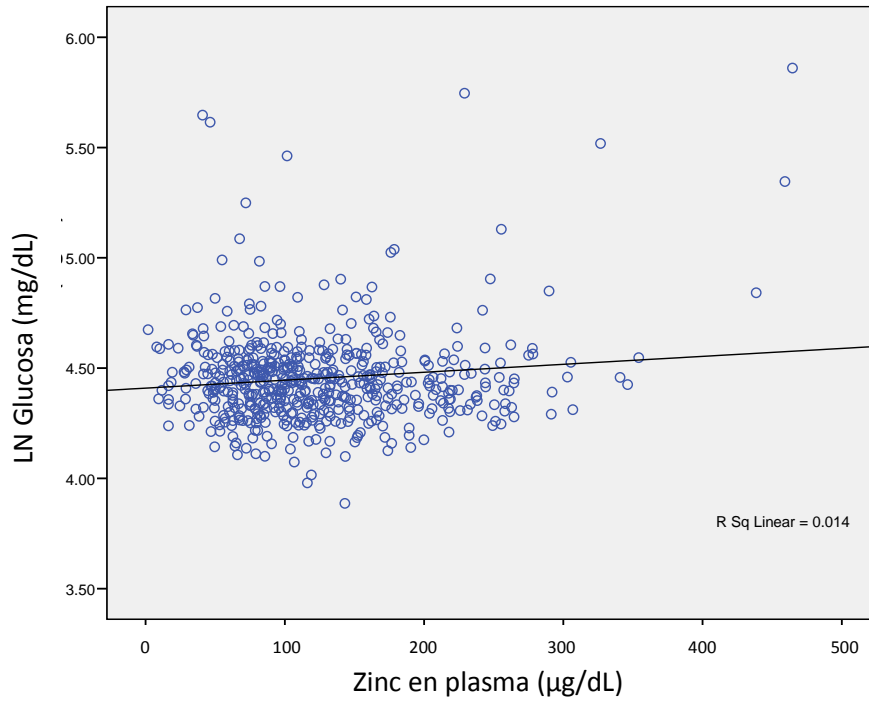
**Cuadro 6.3.** Asociación de zinc en plasma con variables antropométricas y bioquímicas de mujeres de zona rural (N=580)

VARIABLE DEPENDIENTE	Coficiente $\beta$ (95% IC)	P
Peso (kg)	0.170 (-1.343 , 1.683)	0.825
Circunferencia de cintura (cm)	1.183 (-0.148 , 2.514)	0.081
Índice cintura cadera	0.017 (0.009 , 0.025)	0.000*
Masa grasa (kg)	0.152 (-0.744 , 1.047)	0.740
Porcentaje de grasa (%)	0.241 (-0.311 , 0.793)	0.391
Grasa abdominal (kg)	0.047 (-0.031 , 0.124)	0.239
Porcentaje grasa abdominal (%)	0.638 (-0.047 , 1.323)	0.068
Glucosa (mg/dL)	0.038 (0.012 , 0.063)	0.004*
Colesterol (mg/dL)	12.520 (7.847 , 17.192)	0.000*
Triglicéridos (mg/dL)	13.501 (1.344 , 25.657)	0.030*
HDL (mg/dL)	0.658 (-0.862 , 2.178)	0.396
LDL (mg/dL)	8.847 (3.721 , 13.974)	0.001*
CRP (mg/dL)	-0.019 (-0.121 , 0.083)	0.713
Leptina $\ddagger$ (ng/mL)	-0.072 (-0.197 , 0.053)	0.260

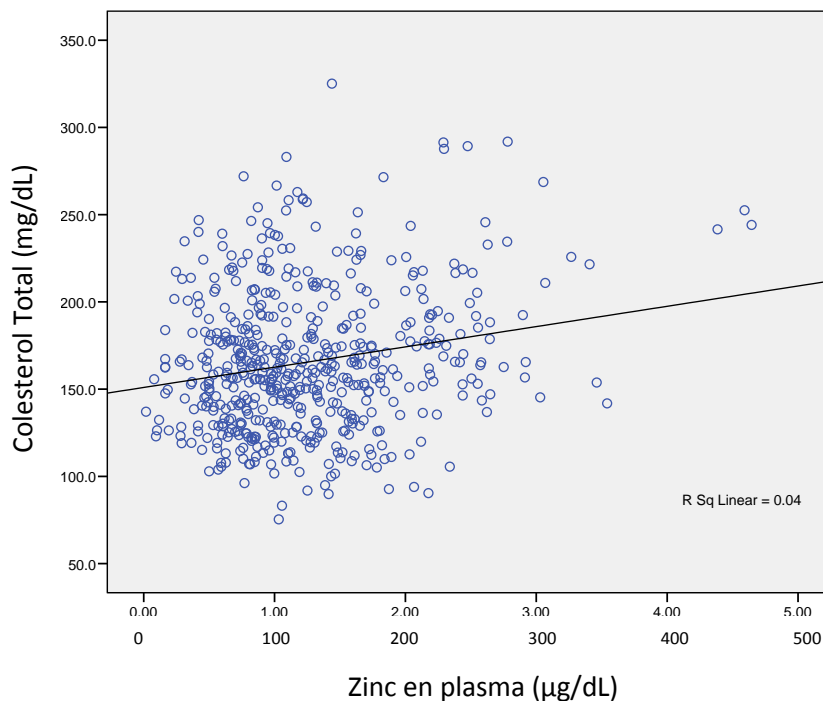
Coficiente de zinc (mg/L=100  $\mu$ g/dL) en regresión lineal ajustada por edad  
 $\ddagger$  ajustada por edad y porcentaje de grasa



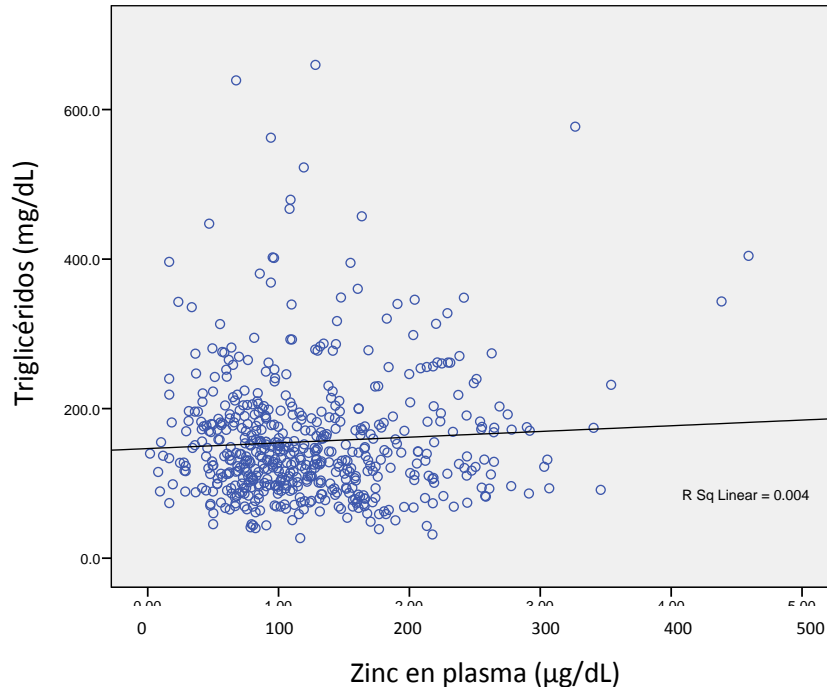
**Figura 6.6.** Asociación entre índice cintura-cadera y zinc en plasma



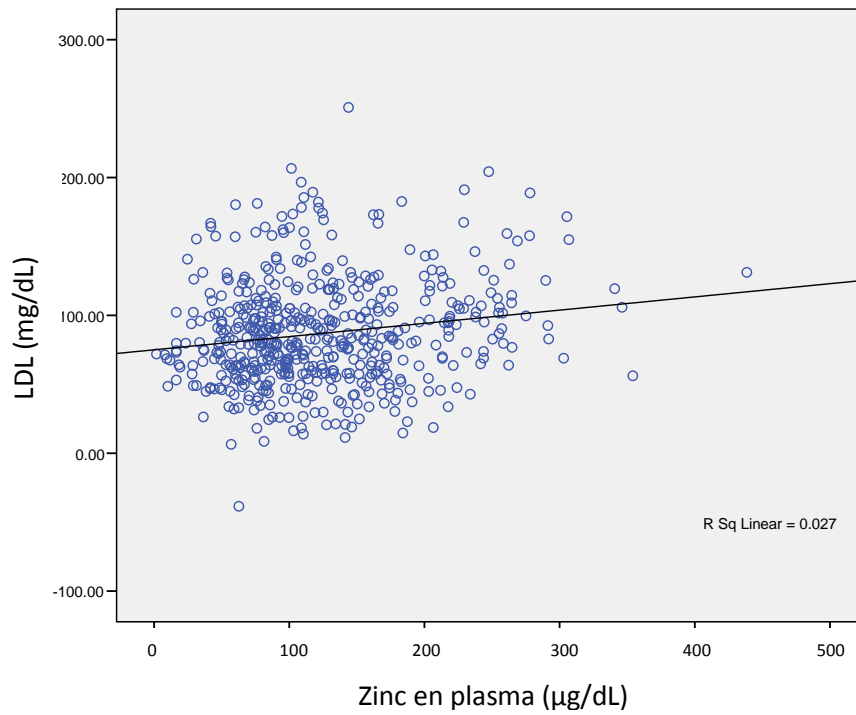
**Figura 6.7.** Asociación entre glucosa y zinc en plasma



**Figura 6.8.** Asociación entre colesterol total y zinc en plasma



**Figura 6.9.** Asociación entre triglicéridos y zinc en plasma



**Figura 6.10.** Asociación entre LDL y zinc en plasma

## ZINC E INTERLEUCINAS

Se realizaron razones de momios para establecer el riesgo de presentar niveles altos de interleucinas y TNF- $\alpha$  en relación a las concentraciones de zinc en plasma. Se encontró que a mayores concentraciones de zinc en plasma existe un efecto protector significativo con niveles bajos de interleucinas y TNF- $\alpha$ . La única interleucina donde no se observa este efecto es en la interleucina-10 la cual es una citocina antiinflamatoria (Cuadro 6.5).

**Cuadro 6.5.** Razón de Momios (95% intervalo de confianza) entre zinc en plasma y citocinas (n=380) ajustado por edad

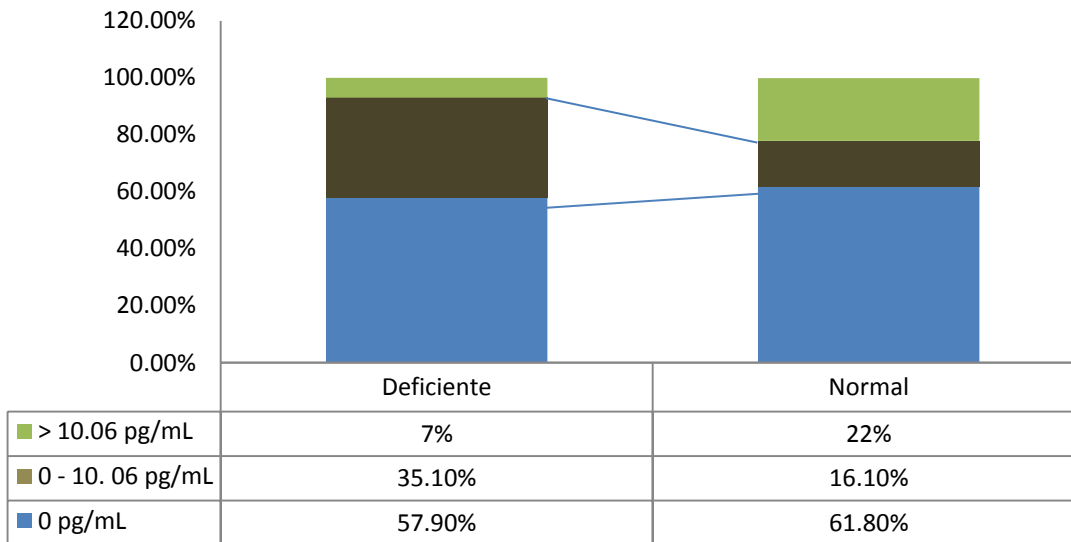
Citocina	Concentraciones	Razón de momios (95% IC)
Interleucina 8	>0 pg/mL <10.06 pg/mL	0.504 (0.318 , 0.797)*
	>10.06 pg/mL	1.166 (0.822 , 1.655)
Interleucina 1	>0 pg/mL <10.04 pg/mL	0.509 (0.315 , 0.821)*
	>10.04 pg/mL	1.278 (0.891 , 1.833)
Interleucina 6	>0 pg/mL <3.66 pg/mL	0.464 (0.295 , 0.731)*
	>3.66 pg/mL	1.023 (0.720 , 1.453)
Interleucina 10	>0 pg/mL <3.21 pg/mL	0.691 (0.440 , 1.086)
	>3.21 pg/mL	1.006 (0.680 , 1.489)
Interleucina 12	>0 pg/mL <8.59 pg/mL	0.431 (0.257 , 0.723)*
	>8.59 pg/mL	1.103 (0.752 , 1.617)
TNF- $\alpha$	>0 pg/mL <11.02 pg/mL	0.490 (0.287 , 0.808)*
	>11.02 pg/mL	1.098 (0.754 , 1.599)

RM < 0.7 es estadísticamente significativa

## ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES DE INFLAMACIÓN Y ZINC EN PLASMA

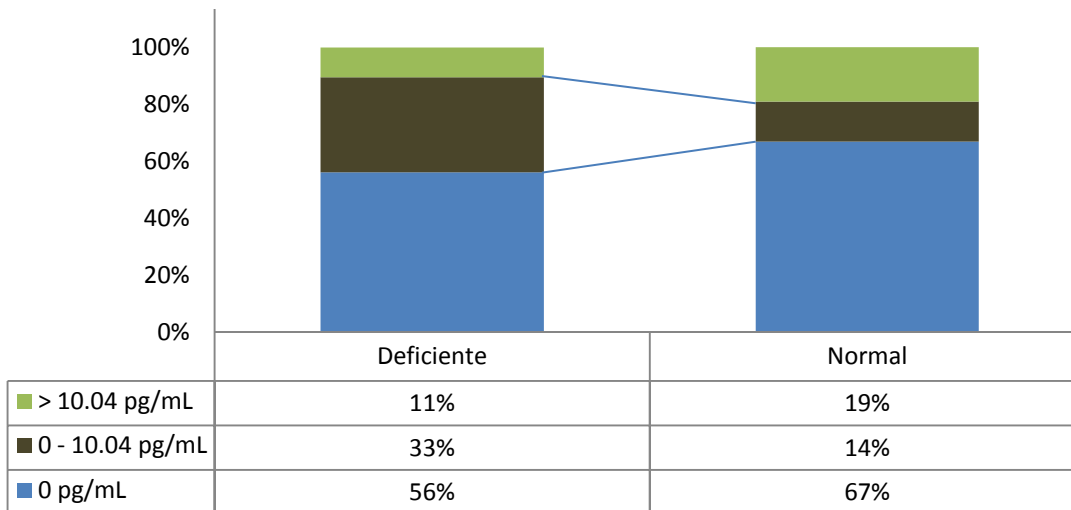
Se realizó una prueba de Chi cuadrada para comparar las proporciones entre la población deficiente de zinc y la no deficiente de acuerdo a sus concentraciones de interleucinas y TNF- $\alpha$ . En todos los casos las concentraciones de bajo grado de interleucinas y TNF- $\alpha$  fueron menores en las mujeres que tienen un estado de zinc adecuado; en todos los casos la asociación fue significativa (Figuras 6.11, 6.12, 6.13, 6.14 y 6.15). Los niveles altos de interleucinas y TNF- $\alpha$  en ambos grupos, deficientes y no deficientes, se pueden deber a una serie de factores independientes al estado nutricional de zinc, como puede ser un estado infeccioso o inflamatorio de diferente etiología.

### IL-8



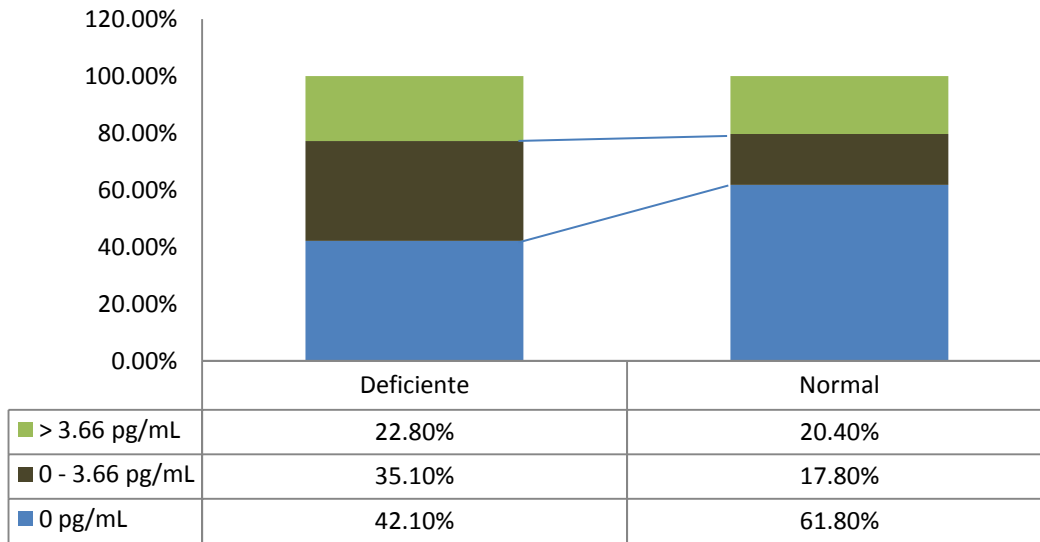
**Figura 6.11.** Comparación entre mujeres deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de interleucina 8 (Chi cuadrada = 0.001\*)

### IL-1



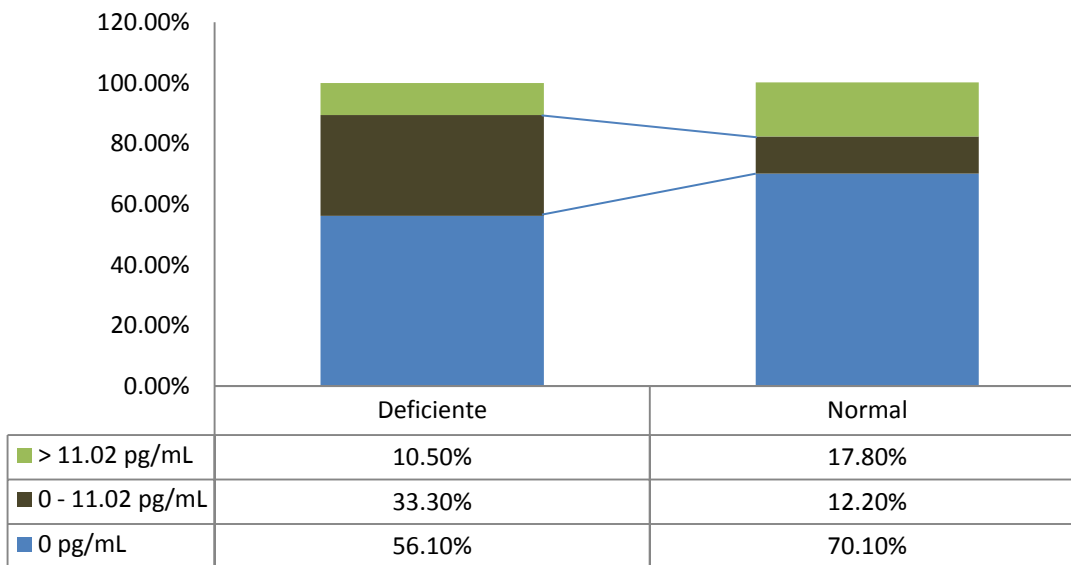
**Figura 6.12.** Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de interleucina 1 (Chi cuadrada = 0.001\*)

### IL-6



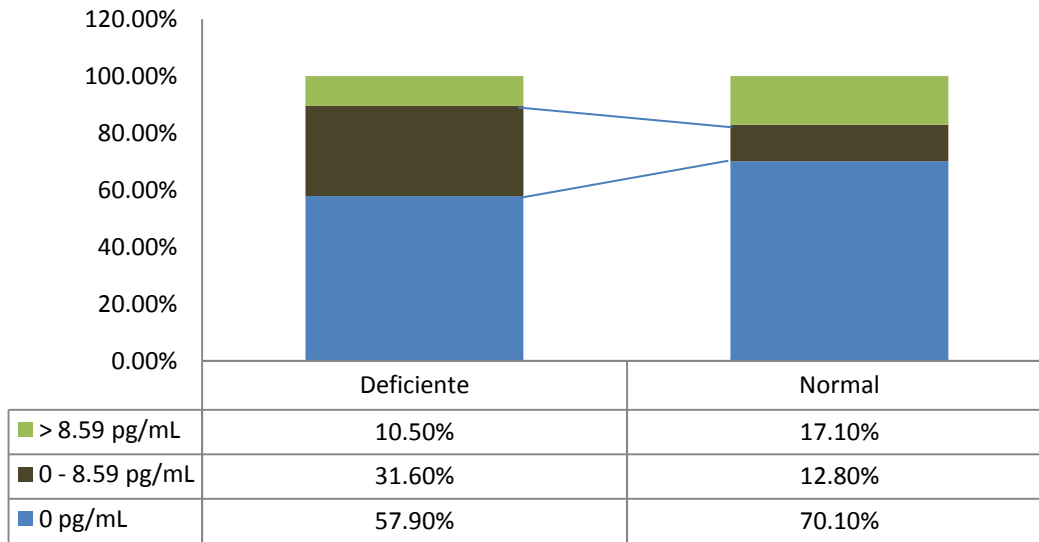
**Figura 6.13.** Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de interleucina 6 (Chi cuadrada = 0.006\*)

### TNF- $\alpha$



**Figura 6.14.** Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (Chi cuadrada = 0.000\*)

### IL-12



**Gráfica 6.15.** Comparación entre deficientes de zinc y no deficientes de acuerdo a sus concentraciones de interleucina 12 (Chi cuadrada = 0.001\*)

# DISCUSIÓN





Las mujeres de ésta población se caracterizaron por ser obesas en su mayoría. La prevalencia de obesidad y sobrepeso fue un 10% mayor a la media nacional del 70%, según la ENSANUT del 2006 (Olaiz-Fernández, 2006). También es de llamar la atención el porcentaje de grasa de las mujeres estudiadas ya que se sabe que un exceso de grasa, específicamente grasa abdominal, se relaciona con una mayor incidencia de enfermedades crónico-degenerativas (Cabezas-Cerrato y Araujo-Vilar, 2004). En este caso, el hecho de que el 90% de las mujeres tuvieran un porcentaje de grasa corporal mayor al 30%, las predispone a tener alteraciones metabólicas tales como diabetes y enfermedades cardiovasculares.

En cuanto al perfil lipídico es importante recalcar que la prevalencia de hipertrigliceridemia es la de mayor proporción ya que el 60% de las mujeres del estudio tuvieron niveles por arriba de lo normal. La prevalencia nacional se mantiene en 35% para la población en general, lo que indica que el problema de hipertrigliceridemia en esta población es casi el doble (Martinez-Hernandez y Chávez-Aguirre, 2006). Las bajas concentraciones de HDL también representan un riesgo importante para la salud de estas mujeres; el 58% tiene niveles por debajo de lo normal, mientras que los niveles de LDL solo en un 12.3% de las mujeres se encontraron por arriba de los niveles recomendables. En esta población, a pesar de que el 80% presentó niveles de colesterol total adecuados, sus niveles de HDL, TG y LDL elevan su riesgo que tienen de padecer alguna enfermedad crónico-degenerativa.

En relación al perfil lipídico, algunos estudios han demostrado que el zinc puede tener efecto sobre el aumento de algunos valores (Hooper et al, 1980; Black *et al*, 1988), mientras que otros no han observado ningún cambio en el perfil lipídico incluso suplementando con el mineral (Viegas-Crespo et al, 2000; Gatto y Samman, 2000). En el presente estudio, se observó una correlación entre las mayores concentraciones de TG, LDL y colesterol y los niveles adecuados de zinc. Sin embargo la correlación positiva entre estas variables, a pesar de ser estadísticamente significativa, desde el aspecto fisiológico no existe una significancia clínica real. Esto es porque por cada 100 µg/dL de zinc en plasma que se eleve en sangre, los valores de colesterol aumentan en 12.520 mg/dL en promedio, mientras que los niveles de triglicéridos aumentan 13.501 mg/dL y los de LDL 8.847 mg/dL en promedio. Teniendo en cuenta que el promedio de zinc en plasma es de 124.10 µg/dL ± 69.55 (media ± DE), la elevación de 100 µg/dL de zinc en plasma es muy grande y quiere decir que entre tener un nivel deficiente o marginal a tener un nivel adecuado incluso por arriba del promedio eleva en menos

de 20 mg/dL estos valores lipídicos. Lo mismo sucede para las correlaciones positivas observadas entre el índice cintur-cadera y glucosa en sangre donde por cada 100 µg/dL de zinc que se aumente, los valores se elevan 0.017 y 0.038 mg/dL respectivamente para cada variable.

Por otro lado, es importante recordar que el zinc juega un papel importante como antioxidante e impide la oxidación de lipoproteínas responsables de la génesis de la enfermedad aterosclerótica (Prasad, 1991); la mayoría de las mujeres estudiadas presentaron concentraciones adecuadas de zinc por lo que podrían tener un estado antioxidante adecuado que las proteja de la acción aterosclerótica ocasionada por los niveles de lípidos en sangre y la distribución de la grasa corporal.

En relación a la concentración sanguínea de glucosa, teniendo en cuenta como punto de corte 126 mg/dL en ayunas, ninguna de las mujeres tuvo valores por arriba de lo normal. Es importante señalar éste dato ya que estas mujeres al tener en su mayoría porcentajes de grasa por arriba de lo normal no están desarrollando por ahora hiperglucemia. Sin embargo, cabría la posibilidad de que las mujeres tuvieran resistencia a la insulina y por lo tanto tener un mayor riesgo de diabetes. En el presente estudio no se midió resistencia a la insulina por lo que sería importante estudiar si ésta población, con una alta prevalencia de obesidad, alto % de grasa corporal y glucosa en ayunas adecuada, presenta resistencia a la insulina. En relación al zinc, se sabe que este nutrimento es capaz de regular la producción de insulina al ser un metal indispensable en la formación de la estructura de la hormona (Chausmer, 1998), así como regular la interacción entre el receptor de insulina y su sustrato (Marreiro et al, 2004). Como se ha visto en diferentes estudios, un estado nutricio adecuado de zinc se relaciona con una menor prevalencia de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y la resistencia a la insulina, lo cual podría estar sucediendo en esta población (Chen *et al*, 1998).

Aproximadamente un 20% de las mujeres estudiadas presentaron una deficiencia de zinc. Ésta prevalencia se encuentra por debajo de lo reportado para la media nacional que es de 29.7% en mujeres en edad reproductiva (Rosado, 2005). La deficiencia de zinc se puede deber al bajo consumo encontrado en los recordatorios de 24 horas, donde se pudo observar que en promedio el consumo de zinc representa aproximadamente el 50% del porcentaje de adecuación. Esto es debido en general al bajo consumo de fuentes de zinc como son la carne roja, el pescado, las oleaginosas y las leguminosas. Adicionalmente, la biodisponibilidad de zinc de dietas con alto contenido de fitatos, como es la dieta de las mujeres de esta población, disminuye drásticamente. Se ha observado que

dietas con alto contenido de fitatos disminuyen la absorción de zinc al formar compuestos que inhiben su absorción (Rosado, 1998), por lo que la biodisponibilidad de este mineral podría ser menor al consumo.

Dentro de los factores que podrían jugar un papel importante en la presencia de obesidad en esta población podrían ser en su mayoría factores nutricionales: exceso en la ingestión calórica y deficiencia en la ingestión de micronutrientes (Cabezas-Cerrato y Araujo-Vilar, 2004). La literatura nos dice que las concentraciones en general de micronutrientes en obesos suelen ser bajas (García *et al*, 2009), incluyendo al zinc. En el presente estudio, no se encontró ninguna diferencia significativa en el consumo de zinc entre las mujeres con sobrepeso y obesidad y las mujeres con peso adecuado. Hasta el momento, poco se conoce del efecto que tiene el zinc en la presencia de obesidad y existen solo un par de estudios que lo señalan (Di Martino *et al*, 1993; Chen *et al*, 1991).

En cuanto a los indicadores de inflamación, se observó que un estado nutricional de zinc adecuado favorece los niveles bajos de interleucinas y TNF- $\alpha$ . Esto se puede deber a la capacidad del zinc de inhibir la fosforilación de el inhibidor de NF- $\kappa$ B, lo que impide la translocación de éste y la subsecuente transcripción de interleucinas proinflamatorias (Prasad *et al*, 2001; Vasto *et al*, 2006). Al comparar las mujeres deficientes y las no deficientes en cuanto a sus concentraciones de interleucinas proinflamatorias, se observó que el estado nutricional de zinc se relacionaba con una proporción mayor de niveles de bajo riesgo de interleucinas y TNF- $\alpha$ . En relación al riesgo de enfermedad cardiovascular, no se observó ninguna relación con uno de los marcadores de riesgo de esta enfermedad más utilizados, la proteína C reactiva. Sin embargo, el hecho de observar niveles bajos de todas las demás interleucinas y ver como el zinc se asocia con la presencia de valores de citocinas inflamatorias bajas podría resultar en una subsecuente regulación en las concentraciones de CRP, ya que es justamente la IL-6 la responsable de la producción de la proteína de fase aguda en el hígado (Calabro y Yeh, 2007). En el estudio de Costarelli y col. (2009) encontró que había una relación muy estrecha entre el estado nutricional de zinc y la obesidad. En este caso los sujetos con una menor ingestión de zinc tuvieron un estado inflamatorio más exacerbado, un perfil lipídico alterado y un aumento en la producción de insulina en relación a sujetos obesos pero con una ingestión adecuada. Otro estudio donde se evaluó el estado nutricional de zinc a través de la cantidad del mineral en uñas se encontró que las concentraciones de zinc estaban inversamente relacionadas con las concentraciones circulantes de IL-6, IL-18 y TNF- $\alpha$ , en sangre en sujetos jóvenes sanos (Puchau *et al*, 2009), lo que

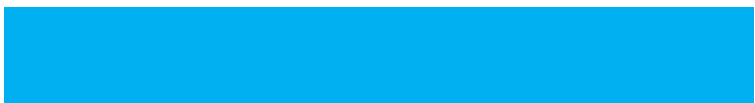
reafirma que en el presente estudio un adecuado estado nutricional de zinc se relaciona con menores concentraciones de interleucinas y menor inflamación sistémica de bajo grado y un menor riesgo de desarrollar enfermedades crónico-degenerativas.

# CONCLUSIÓN



Los resultados de este estudio muestran que la población de estas zonas rurales del estado de Querétaro presenta en su mayoría sobrepeso u obesidad, incluso por arriba de la media nacional. Esto junto con los elevados porcentajes de grasa, indicarían un riesgo elevado de enfermedades crónicas relacionadas con un estado proinflamatorio y un estado oxidativo continuo. Sin embargo, dentro de las alteraciones metabólicas que comúnmente se asocian a la obesidad, como son la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, las alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, aumento en los marcadores de inflamación (CRP, interleucinas y TNF- $\alpha$ ), en esta población solo se observó una alteración en los niveles de triglicéridos y de colesterol HDL. El hecho de que las concentraciones de zinc se relacionaran con niveles más bajos de interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa, indica que este nutrimento está inhibiendo la producción de estas citocinas, posiblemente mediante la inhibición de NF- $\kappa$ B. Al proteger contra inflamación sistémica de bajo grado, el zinc posiblemente esté contribuyendo a disminuir la aparición de co-morbilidades asociadas a la obesidad. El zinc en esta población parece ofrecer un efecto protector contra algunos de los factores de riesgo asociados a las enfermedades crónico-degenerativas a través de la regulación del estado proinflamatorio.

# BIBLIOGRAFÍA



1. Barsh, Schwartz. 2002. Xu Lab. Diabetes Care, University of California San Francisco. Ultima consulta el 12 de abril del 2009. Disponible en: <http://xulab.ucsf.edu/research.html>
2. Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Bolado-García VE, Téllez-Mendoza J, Laviada-Molina H, Comuzzie AG. 2007. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac Méd Méx.* 143 (6): 505-512.
3. Bastarrachea RA, Montero JC, Saavedra-Gajardo V, Cerda-Flores R, Machado-Domínguez A, Comuzzie AG. 2008. Molecular targets for new drug discovery to treat type 2 diabetes and obesity. *Rev Med Chile.* 136(1): 107-117.
4. Beattie JH, Kwun IS. 2004. Is zinc deficiency a risk factor for atherosclerosis? *Br J Nutr.* 91(2):177-81.
5. Beck FW, Prasad AS, Kaplan J, Fitzgerald J, Brewer G. 1997. Changes in cytokine production and T cell subpopulations in experimentally induced zinc-deficient humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 272: E1002–E1007.
6. Beta Cell Biology Consortium. 2004. Insulin: from secretion to action. Ultima consulta el 9 de abril del 2009. Disponible en: <http://www.betacell.org/content/articles/?aid=1>
7. Black MR, Medeiros DM, Brunett E, Welke R. 1988. Zinc supplements and serum lipids in young adult white males. *Am J Clin Nutr.* 47: 970–5.
8. Brambila-Colombres EM, Lozano-Zarain P. 1999. Metalotioneínas, bioquímica y funciones propuestas. *Boletín de Educación Bioquímica.* 18 (1): 21-27.
9. Brand IA, Kleineke J. 1996. Intracellular zinc movement and its effect on the carbohydrate metabolism of isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 271(4): 1941-1949.
10. Cabezas-Cerrato J, Araujo Vilar D. 2004. Fisiopatología de los trastornos de la nutrición. En García-Conde J, Merino Sánchez J, González Macías J. *Patología general: Semiología clínica y fisiopatología.* 2da Edición. Madrid España Mc Graw-Hill. 661-666.



11. Calabro P, Yeh ETH. 2007. Obesity, inflammation and vascular disease. En Harris RE. Subcellular Biochemistry. Volumen 42. Springer. Ultima consulta el 30 de septiembre del 2009. Disponible en:  
<http://books.google.com/books?id=s4oNLFXyg1MC&pg=PA79&dq=zinc+and+low+grade+inflammation&lr=#v=onepage&q=zinc%20and%20low%20grade%20inflammation&f=false>
12. Cediel G, Olivares M, Araya M, Letelier MA, López de Romaña D, Pizarro F. 2009. Efecto de la inflamación subclínica sobre el estado nutricional de hierro, cobre y zinc en adultos. *Rev Chil Nutr.* 36 (1): 8-14.
13. Chausmer AB. 1998. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr.* 17(2): 109–115.
14. Chen MD, Lin PY, Chen PS, Cheng V, Lin WH. 1997. Zinc attenuation of GDP binding to brown adipocytes mitochondria is genetically obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res.* 57(2): 139-14.
15. Chen MD, Liou S, Lin P, Yang VC, Alexander PS, Lin WH. 1998. Effects of zinc supplementation on the plasma glucose level and insulin activity in genetically obese (ob/ob) mice. *Biol Trace Elem Res.* 61:303-11.
16. Cominetti C, Garrido AB, Franciscato-Cozzolino SA. 2006. Zinc nutritional status of morbidly obese patients before and after roux-en-Y gastric bypass: A Preliminary Report. *Obesity Surger,* 16: 448-453.
17. Corica F, Allegra A, Corsonello A, Buemi M, Calapai G, Ruello A, Nicita Mauro V, Ceruso D. 1999. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor-alpha system in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 23: 355-60.
18. Costarelli L, Muti E, Malavolta M, Cipriano C, Giacconi R, Tesei S, Piacenza F, Pierpaoli S, Gasparini N, Faloia E, Tirabassi G, Boscaro M, Polito A, Mauro B, Maiani F, Raguzzini A, Marcellini F, Giuli C, Papa R, Emanuelli M, Lattanzio F, Mocchegiani E. 2009. Distinctive modulation of inflammatory and metabolic parameters in relation to zinc nutritional status in adult overweight/obese subjects *J Nutr Biochem.* (Sin publicar)

19. Courtois G. 2005. The NF- $\kappa$ B signaling pathway in human genetic diseases. *Cell Mol Life Sci.* 62: 1682-1691.
20. Cousins RJ, McMahon RJ. 2000. Integrative aspects of zinc transporters. *J. Nutr.* 130:1385-1387S.
21. Craig GM, Evans SJ, Brayshaw GJ. 1990. An inverse relationship between serum zinc and C-reactive protein levels in acutely ill elderly hospital patients. *Postgrad Med J.* 66: 1025-1028.
22. Dandona P. 2008. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein. *Mayo Clin Proc.* 83 (3): 333-342.
23. Di Martino G, Matera MG, De Martino B, Vacca C, Di Martino S, Rossi F. 1993. Relationship between zinc and obesity. *J Med.* 24: 177-83.
24. Díaz-Zagoya J, Hicks-Gómez JJ. 1995. *Bioquímica. Segunda edición.* México: Interamericana McGraw- Hill. 203-253.
25. Dinarello CA. 1996. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 87 (6): 2095-2147.
26. Dominguez J, Alonso F, 1991. *Mediadores celulares de la respuesta inmune: interleuquinas.* Porci. 2:51-63.
27. Eblen-Zajjur A, Eblen-Zajjur M. 2001. Cálculo de la concentración de colesterol de la lipoproteína de baja densidad: análisis de regresión *versus* fórmula de Friedewald. *Rev. méd. Chile.* 129 (11); 1263-70. Hering NA, Schulzke JD. 2009. Therapeutic options to modulate barrier defects in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 27(4):450-4.
28. El-Yazigi A, Hannan N, Raines D. 1993. Effect of diabetic state and related disorders on the urinary excretion of magnesium and zinc in patients. *Diabetes Res* 22(2): 67-75.
29. Fonseca-Alaniz M, Takada J, Cardoso Alonso-Vale M, Bessa Lima F. 2007. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr (Rio J)* 83 (5): S192-203.

30. Food and Agriculture Organization. 2008. The developing world's new burden: Obesity. Última consulta en 12 de abril de 2009. Disponible en:  
<http://www.fao.org/FOCUS/E/obesity/obes2.htm>.
31. Frigolet Vázquez-Vela ME. 2006. Señalización de la Leptina. *Revista de Educación Bioquímica, UNAM*; 25 (2): 50-54.
32. García OP, Long JZ, Rosado JL. 2009. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition Reviews*. 67(10): 559-572.
33. Garg V, Gupta R, Goal R. 1994. Hypozincemia in diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*. 42(9): 720–721.
34. Giacconi R, Caruso C, Malavolta M, Lio D, Balistreri CR, Scola L, Candore G, Muti E, Mocchegiani E. 2008. Pro-inflammatory genetic background and zinc status in old atherosclerotic subjects. *Ageing Res Rev*. 7(4):306-18.
35. Gómez-García A, Hernández-Salazar E, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. 2006. Effect of oral zinc administration on insulin sensitivity, leptin and androgens in obese males. *Rev Med Chile*. 134(3): 279-284.
36. Hambidge M. 2000. Human Zinc Deficiency. *J. Nutr*. 130: 1344S-1349S.
37. Hooper PL, Visconti L, Garry PJ, Johnson GE. 1980. Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA*. 244:1960–1.
38. Huang PL. 2009. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech* 2(5-6): 231-237.
39. Huiyun Shen, Elizabeth Oesterling, Arnold Stromberg, Michal Toborek, Ruth MacDonald, Bernhard Hennig. 2008. Zinc Deficiency Induces Vascular Pro-Inflammatory Parameters Associated with NF- $\kappa$ B and PPAR Signaling. *Journal of the American College of Nutrition*, 27(5): 577-587.

40. Hunt IF, Murphy NJ, Martner-Hewes PM, Faraji B, Swendseid ME, Reynolds RD, Sanchez A, Mejia A. 1987. Zinc, vitamin B6, and other nutrients in pregnant women attending prenatal clinics in Mexico. *Am J Clin Nutr.* 46: 563-569.
41. Hyden MS, Ghosh S. 2004. Signaling to NF- $\kappa$ B. *Genes Dev.* 18:2195-2224.
42. Inadera H. 2008. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci* 5(5): 248-262.
43. Inoue K, Takano H, Shimada A, Satoh M. 2009. Metallothionein as an anti-inflammatory mediator. *Mediators Inflamm*; 2009:101659.
44. Instituto Nacional de Información Estadística y Geográfica. 2008. Mortalidad ¿De que mueren los Mexicanos? Última consulta el 19 de octubre del 2009. Disponible en: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/defunciones.aspx?tema=P>
45. Instituto Químico Biológico. 2005. Dieta y nutrición, aplicaciones médicas y terapéuticas: Zinc. Última consulta el 21 de abril del 2009. Disponible en: <http://www.iqb.es/nutricion/zinc/zinc.htm>
46. J and Zalups RK. 1997. Effect of non-toxic mercury, zinc or cadmium pretreatment on the capacity of human monocytes to undergo lipopolysaccharide-induced activation. *Br J Pharmacol.* 120: 797–806.
47. Jing M, Sun J, Weng X. 2007. Insights on zinc regulation of food intake and macronutrient selection. *Biological Trace Element Research.* 115: 187-194.
48. King J, Keen C. 2002. Zinc. En Shils M, Olson J, Shike M, Ross A. *Nutrición en Salud y Enfermedad.* Vol. 1 México: Mc Graw Hill 257-276.
49. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. 2000. Zinc Homeostasis in Humans. *J Nutr* 130(5S): 1360S-1366S.

50. Korichneva I, Hoyos B, Chua R, Levi E, Hammerling U. 2002. Zinc Release from protein kinase C as the common event during activation by lipid second messenger or reactive oxygen. *J Biol Chem*. 277 (46): 44327-31.
51. Kwun I, Cho Y, Lomeda R, Kwon S, Kim Y, Beattie J. 2007. Marginal zinc deficiency in rats decreases leptin expression independently of food intake and corticotrophin-releasing hormone in relation to food intake. *British Journal of Nutrition*. 98(3) : 485-489.
52. Larbi A, Douziech N, Dupuis G, Khalil A, Pelletier H, Guerard KP, Fulop T Jr. 2004. Age associated alterations in the recruitment of signal-transduction proteins to lipid rafts in human T lymphocytes. *J Leucoc Biol*. 75:373–381.
53. Lefevre M, Keen CL, Lönnerdal B, Hurley LS, Schneeman BO. 1985. Different effects of zinc and copper deficiency on composition of plasma high density lipoproteins in rats. *J. Nutr*. 115: 359-368.
54. Lentsch AB, Ward PA. 1999. Understanding the pathogenesis of inflammation using rodent models: identification of a transcription factor (NFkappaB) necessary for development of inflammatory injury. *ILAR J*. 40(4): 151-156.
55. Lowe NM, Woodhouse LR, Sutherland B, Shames DM, Burri BJ, Abrams SA, Turnlund JR, Jackson MJ, King JC. Kinetic Parameters and Plasma Zinc Concentration Correlate Well with Net Loss and Gain of Zinc from Men. *J. Nutr*. 134: 2178–2181, 2004.
56. Lunney JK. 1998. Cytokines orchestrating the immune response. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*. 17(1): 84-94.
57. Mantzoros CS, Prasad AS, Beck FW, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, Brewer GJ. 1998. Zinc may regulate serum leptin concentrations in humans. *J Am Coll Nutr*. 17:270-175.
58. Marchesini G, Bugianesi E, Ronchi M, Flaminia R, Thomasset K, Pacini G. 1998. Zinc supplementation improves glucose disposal in patients with cirrhosis. *Metabolism*. 47:792-8.

59. Marcos-Gómez B, Bustos M, Prieto J, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. 2008. Obesidad, inflamación e insulino-resistencia: papel de los ligandos del receptor gp 130. *An Sist Sanit Navar.* 31 (2): 113-123.
60. Marini E, Cattini L, Neri S, Malavolta M, Mocchegiani GR, Facchini A. 2006. Simultaneous evaluation of circulation chemokines and cytokine profiles in elderly subjects by multiplex technology: relationship with zinc status. *Biogerontology.* 7: 449-459.
61. Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SMF. 2002. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res.* 86(2):107-22.
62. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SMF. 2004. Participação do zinco na resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo.* 48 (2): 234-239.
63. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SM. 2006. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese woman. *Biol Trace Elem Res.* 112(2): 109-18.
64. Maurtaugh MP. 1994. Porcine cytokines. *Vet Immunol Immunopathol.* 43: 37-44.
65. Menéndez AM, De Portela ML, Weisstaub A, Montemerlo H, Guidoni ME, Rusí F, Zeni S. 2009. Influencia del zinc administrado a pacientes críticos con nutrición parenteral sobre los niveles de zinc plasmático, proteína C reactiva, interleuquina-6 y receptor soluble de interleuquina-6. *Nutr Hosp.* 24(3): 340-346. *Am j Clin Nutr.* 88: 1067-1073.
66. Metz-Baer C. 2008. NF-κB y su importancia en artritis e inflamación. *Rev chil reumatol.* 24(4): 197-199.
67. Mocchegiani E, Malavolta M. 2008. Zinc-gene interaction related to inflammatory/immune response in ageing *Genes Nutr.* 3:61-75.
68. Mocchegiani E, Malavolta M, Marcellini F, Pawelec G. 2006 Zinc, oxidative stress, genetic background and immunosenescence: implications for healthy ageing. *Immun Ageing.* 26: 3-6.

69. Moulder K, Steward MW. 1989. Experimental zinc deficiency: effects on cellular responses and the affinity of humeral antibody. *Clin Exp Immunol.* 77: 269–274.
70. Mutch DM, Clément K. 2006. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet* 2(12): e188.
71. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, Sepúlveda-Amor J. 2006. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
72. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. 2005. Estrategia de Cooperación en el País México. Última consulta 12 de abril del 2009. Disponible en: <http://www.paho.org/english/d/csu/CCSMEX05-11.pdf>
73. Organización de las Naciones Unidas, Centro de Noticias ONU. 2005. Última consulta el 12 de abril de 2009. Disponible en: <http://www.un.org/spanish/News/fullstorynews.asp?newsID=5436&criteria1=obesidad&criteria>
74. Ott E, Shay N. 2001. Zinc deficiency reduces leptin gene expression and leptin secretion in rat adipocytes. *Exp Biol Med (Maywood)*. 226 (9): 841–846.
75. Pacheco A, Rivero M, Regueiro. 1995. Citocinas. En Arnaiz-Villena A, Regueiro JR, López-Larrea C. *Inmunología*. Editorial Complutense Madrid. 103-106.
76. Piñeiro DJ. 2007. Síndrome metabólico e inflamación, ¿Un pez vivíparo, oblongo? *Revista Argentina de Cardiología*. 75(1): 3-5.
77. Pi-Sunyer FX. Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1991 Jun;53(6 Suppl):1595S-1603S
78. Powell S. 2000. The Antioxidant Properties of Zinc. *J Nutr.* 130: 1447S-1454S.

79. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. 2006. Correction of interleukin-2 gene expression by in vitro zinc addition to mononuclear cells from zinc-deficient human subjects: a specific test for zinc deficiency in humans. *Transl Res.* 148: 325-333.
80. Prasad AS, Beck FW, Endre L, Handschu W, Kukrga M, Kumar G. 1996. Zinc deficiency affects cell cycle and deoxythymidine deoxythymidine kinase gene expression in HUT-78 cells. *J Lab Clin Med.* 128: 51-60.
81. Prasad AS, Beck FW, Grabowski SM, Kaplan J. 1997. Zinc deficiency: changes in cytokine production and T-cell subpopulations in patients with head and neck cancer and in noncancer subjects. *Proc Assoc Am Physiol.* 109: 68-77.
82. Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, Cardozo LJ. 2007. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 85:837-844.
83. Prasad AS, Bao B, Beck FWJ, Sarkar FH. 2001. Zinc activates NF- $\kappa$ B in HUT-78 cells. *J Lab Clin Med.* 138: 250-256.
84. Prasad AS. 1991. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr.* 53 : 403-412.
85. Prasad AS. 2007. Zinc: Mechanisms of host defense. *J Nutr.* 137: 1345-1349.
86. Prasad AS. 2008. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 14(5-6): 353-357.
87. Prasad AS. 2009. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 12(6):646-52.
88. Recasens M, Ricart W, Fernández-Real JM. 2004. Obesidad e inflamación. *Rev Med Univ Navarra* 48 (2): 49-54.



89. Reiterer G, MacDonald R, Browning JD, Morrow J, Matveev SB, Daugherty A, Smart E, Toborek M, Hennig B. 2005 . Zinc Deficiency Increases Plasma Lipids and Atherosclerotic Markers in LDL-Receptor–Deficient Mice. *J. Nutr.* 135: 2114–2118.
90. Ridker PM. 2005. C-Reactive protein, inflammation, and cardiovascular disease. *Current Issues in Cardiology.* 32 (3): 384-386.
91. Rink L, Kirchner H. 2000. Zinc-Altered immune function and cytokine production. *J.Nutr.* 130: 1407S-1411S.
92. Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, González de Cossío T, Hernández-Prado B, Sepúlveda J. 2001. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública.
93. Rojas WM. 2004. Inmunología. 13ª Edición. Corporación para Investigaciones Biológicas, Colombia. 141-143.
94. Rosado JL, López P, Morales M, Muñoz E, Allen LH. 1992. Bioavailability of energy, nitrogen, fat, zinc, iron and calcium from rural and urban Mexican diets. *Br J Nutr.* 68: 45-58.
95. Rosado JL. 1998. Deficiencia de Zinc y Sus Implicaciones Funcionales. *Salud Publica Mexico.* 40: 181-188.
96. Rosado JL. 2005. Zinc. En Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana. Bases Fisiológicas. Tomo 1. Editorial Panamericana.
97. Rubio-Cabezas O, Argente OJ. 2007. Diabetes mellitus in children and adolescents: chronic complications and associated diseases. *An Pediatr (Barc).* 66(3): 282-9.
98. Sandstead HH, Prasad AS, Penland JG, Beck FWJ, Kaplan J, Egger NG, Alcock NW, Carroll RM, Ramanujam VMS, Dayal HH, Rocco CD, Plotkin RA, Zavaleta AN. Zinc deficiency in Mexican American children: influence of zinc and other micronutrients on Tcells, cytokines and anti-inflammatory plasma proteins.

99. Scheurig AC, Thorand B, Fischer B, Heier M, Koenig W. 2008. Association between the intake of vitamins and trace elements from supplements and C-reactive protein: results of the MONICA/KORA Augsburg study. *Eur J Clin Nutr.* 62(1):127-37.
100. Schiffrin EL. 2003. Efectos cardiovasculares de los receptores activadores del proliferador de peroxisomas (PPAR) en hipertensión. *Boletín del Consejo Argentino de H.T.A.* 4(2): 14-18.
101. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. 2007. The effect of weight loss on C-reactive protein. *Ach Intern Med.* 167 : 31-39.
102. Shen H, MacDonald R, Bruemmer D, Stromberg A, Daugherty A, Li XA, Toborek M, Hennig B. 2007. Zinc deficiency alters lipid metabolism in LDL receptor deficient mice treated with rosiglitazone *J Nutr.* 137(11):2339-45
103. Singh RB, Gupta UC, Mittal N, Niaz MA, Ghosh S, Rastogi V. 1997. Epidemiologic study of trace elements and magnesium on risk of coronary artery disease in rural and urban Indian populations. *J Am Coll Nutr.* 16:62-7.
104. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Pyörälä K, Lehto S, Rönnemaa T. 2007. Serum Zinc Level and Coronary Heart Disease Events in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 30 (3): 523-528.
105. Soinio M, Marniemi J, Laakso M, Lehto S, Rönnemaa T. 2006. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care.* 29(2):329-33.
106. Trinchieri G. 2003. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 3(2):133-46.
107. Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Phonrat B, Tungtrongchitr A, Viroonudomphol D, Vudhivai N, Schelp FP. Serum copper, zinc, ceruloplasmin and superoxide dismutase in Thai overweight and obese. *J Med Assoc Thai.* 2003 Jun;86(6):543-51.

108. Vasto S, Mocchegiani E, Candore G, Listí F, Colonna-Romano G, Lio D, Malavolta M, Giacconi R, Cipriano C, Caruso C. 2006. Inflammation, genes and zinc in ageing and age-related diseases. *Biogerontology*; 7:315–327.
109. Vélez-Castrillón S, Camargo JF, Correa PA, Anaya JM. 2004. Bases moleculares de la familia de la interleuquina-1. *Revista Colombiana de Reumatología*. 11(1): 11-39.
110. Vincent HK, Innes KE, Vincent KR. 2007. Oxidative Stress and Potential Interventions to Reduce Oxidative Stress in Overweight and Obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 9(6): 813-839.
111. Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. 2006. Genetics of obesity and prediction of risk for health. *Hum Mol Genet*. 15(2):R124-R128.
112. Wellinghausen N, Rink L. 1998. The significance of zinc for leukocyte biology. *J Leukoc Biol*. 64: 571-577.
113. Wilkins GM, Leake DS. 1994. The oxidation of low density lipoprotein by cells or iron is inhibited by zinc. *FEBS Lett*. 341: 259–262.
114. Wolfgang M. 2000. The Function of Zinc Metallothionein: A Link Between Cellular Zinc and Redox State. *J Nutr*. 130: 1455S-1458S.
115. Wolfgang M. 2009. Molecular aspects of human cellular zinc homeostasis: redox control of zinc potentials and zinc signals. *BioMetals*. 22: 149-157.
116. Wolfgang, M. 2001. Zinc biochemistry, physiology, and homeostasis- recent insights and current trends. *BioMetals*. 14 : 187-190.
117. World Health Organization. 2002. Technical Report Series 894: Obesity: Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva 2000: 203.
118. World Health Organization. 2003. Obesity and Overweight. Última consulta en 12 de abril del 2009. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>

119. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. 1999. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19(4):972-978.
120. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. 2002. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation.* 105:804-809.
121. Zoli A, Altomonte L, Caricchio R, Galossi A, Mirone L, Ruffini MP, Magaró M. 1998. Serum Zinc and Copper in Active Rheumatoid Arthritis: Correlation with Interleukin 1 $\beta$  and Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ . *Clin Rheumatol.* 17:378-382.
122. Zoli A, Altomonte L G, Caricchio R, Magaró M. 1998. Serum zinc and copper in active rheumatoid arthritis: correlation with interleukin 1 beta and tumour necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol.* 17: 378–382.
123. Zulet MA, Puchau B, Navarro C, Martí A, Martínez JA. 2007. Biomarcadores del estado inflamatorio: nexo de unión con la obesidad y complicaciones asociadas. *Nutr Hosp.* 22 (5): 511-27.

# ANEXOS



**Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Ciencias Naturales, Escuela de Nutrición**  
(Utilice pluma o bolígrafo con tinta negra únicamente)

CONACYT-SEP-2004-48183/FNN

Número de caso:   Iniciales del sujeto:   **FRECUENCIA DE ALIMENTOS**

ALIMENTO	V D	V S	V M	V A	Nunca	Cantidad Usual	Observaciones
<b>LÁCTEOS</b>							
Leche							
Yogurt							
Crema							
Queso fresco							
Queso amarillo							
<b>HUEVO</b>							
Huevo							
<b>CARNES Y VÍSCERAS</b>							
Carne res							
Carne cerdo							
Vísceras							
Pescado							
Pollo							
Guajolote							
Morongá							
Jamón							
Charales							
Sardina							
Mariscos							
Atún							
Salchicha							
Chorizo							
Barbacoa							
<b>CEREALES</b>							
Arroz							
Tortillas de maíz							
Pan							
Sopa de pasta							
Cereales de caja							
Papa							
Avena							
Camote							
Galletas dulces							
Galletas saladas							

<b>GRASAS</b>							
Mantequilla							
Margarina							
Chicharrón							
Mayonesa							
Aceite							
Manteca							
Cacahuates, almendra o nuez							
Pepitas							
Aguacate							
<b>LEGUMINOSAS</b>							
Lenteja							
Frijol							
Garbanzos							
Soya							
Habas							
Otros							
<b>MISCELANEAS</b>							
Mole rojo							
Mole verde							
Tamales							
Gorditas							
Sopes							
Arroz con leche							
Chocolate							
Nieve o helado							
Papitas comerciales							
<b>BEBIDAS</b>							
Atole							
Chocolate							
Refrescos							
Jugo embotellado							
Jugo natural							
Agua de sabor							
Café o té							
Azúcar							
Edulcorantes							
<b>FRUTAS</b>							
Tuna							
Sandia							
Plátano							
Piña							
Pera							
Papaya							
Naranja							

Melón							
Manzana							
Mango							
Mandarina							
Jícama							
Guayaba							
Granada							
Garambullo							
Fresa							
Durazno							
Ciruela							
Otros							
<b>VERDURAS</b>							
Zanahoria							
Quelite							
Jitomate							
Acelgas/ verdolagas							
Espinaca							
Nopal							
Brócoli							
Flor de calabaza							
Chícharo							
Lechuga							
Calabaza							
Ejote							
Chayote							
Pepino							
Tomate verde							
Coliflor							
Betabel							
Elote							
Huitlacoche							
Chile verde							
Otros							

Iniciales del Aplicador

Fecha      
 Día Mes Año

Iniciales del Verificador

Fecha      
 Día Mes Año

Veces al día = VD  
 Veces a la semana = VS  
 Veces al mes = VM  
 Veces al año = VA



**Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Ciencias Naturales, Escuela de Nutrición**  
(Utilice pluma o bolígrafo con tinta negra únicamente)

CONACYT-SEP-2004-48183/FNN

Número de caso:    Iniciales del sujeto:    **FRECUENCIA DE ALIMENTOS**

ALIMENTO	DURANTE LA TEMPORADA				FUERA DE LA TEMPORADA			Nunca	Cantidad Usual	Observaciones
	VD	VS	VM	VA	VD	VS	VM			
<b>FRUTAS</b>										
Tuna										
Sandía										
Plátano										
Piña										
Pera										
Papaya										
Naranja										
Melón										
Manzana										
Mango										
Mandarina										
Jícama										
Guayaba										
Granada										
Garambullo										
Fresa										
Durazno										
Ciruela										
Otros										

ALIMENTO	DURANTE LA TEMPORADA				FUERA DE LA TEMPORADA			Nunca	Cantidad Usual	Observaciones
	VD	VS	VM	VA	VD	VS	VM			
<b>VERDURAS</b>										
Zanahoria										
Quelite										
Jitomate										
Acelgas/ verdolagas										
Espinaca										
Nopal										
Brócoli										
Flor de calabaza										
Chícharo										
Lechuga										
Calabaza										
Ejote										
Chayote										
Pepino										
Tomate verde										
Coliflor										
Betabel										
Elote										
Huitlacoche										
Chile verde										
Otros										

Iniciales Aplicador

Iniciales Verificador

Fecha:     
 Día Mes Año

Fecha:     
 Día Mes Año

Llénese sólo con pluma negra

SEP-2004-48183/FNN

Número de Caso:

--	--	--	--

Iniciales(nombre del sujeto):

--	--	--	--

Fecha de aplicación:

--	--	--

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

*Facultad de Ciencias Naturales, Escuela de Nutrición*

**CARTA CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:**

*ESTUDIO DE LA RELACIÓN ANTIOXIDANTES - LEPTINA COMO DETERMINANTES DE LA OBESIDAD EN MÉXICO*

**INTRODUCCIÓN:**

A usted se le ha pedido que participe en un proyecto de investigación. Antes de aceptar es importante que entienda claramente de que se trata y pregunte cualquier duda.

Este proyecto de investigación consta de dos fases, por lo que usted podría participar en el estudio hasta por un total de 8 meses, de ser así, usted recibirá el tratamiento asignado durante 6 meses.

El estudio se efectuará en aproximadamente 850 mujeres que tengan entre 25 y 55 años de edad, que vivan en las comunidades del municipio de Colón, en el Estado de Querétaro.

**JUSTIFICACIÓN:**

El peso corporal inadecuado, y específicamente excesivo, es uno de los más grandes retos de salud que enfrenta la población en México. Un exceso en la acumulación de grasa en el área del abdomen, se ha asociado con el desarrollo de diabetes tipo II y enfermedades cardiovasculares. En conjunto, estas enfermedades son las principal causa de muerte entre los mexicanos. Estudios recientes se han enfocado en ver la relación existente entre algunas vitaminas y minerales con la composición corporal.

En zonas rurales se ha observado que las personas mal nutridas son las más susceptibles a presentar cambios desfavorables en la composición corporal (por ejemplo: aumento en el peso corporal). En México los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición realizada en 1999 demuestran altos porcentajes de deficiencias de hierro, zinc, vitamina C y E. En muchos estudios se ha demostrado que el zinc, la vitamina C, la vitamina E y beta-carotenos tienen acción protectora contra el efecto del oxígeno en el organismo; y se les ha llamado antioxidantes. Las vitaminas son los más potentes antioxidantes del organismo.

El estrés oxidativo es el aumento de radicales libres de oxígeno, que promueven la disminución de los antioxidantes del organismo. Un peso corporal excesivo está asociado con un aumento en el estrés oxidativo, lo que a su vez aumenta el riesgo a padecer enfermedad cardiovascular.

La leptina es una hormona de las células del tejido graso que ayuda a la regulación del control de peso. Ésta tiene como función principal reportar al cerebro el tamaño del almacenamiento de grasa corporal. Una alteración en la regulación de leptina puede ocasionar un aumento en el peso corporal, ya sea por falta de producción, secreción anormal o resistencia a la leptina.

Los pacientes con peso corporal excesivo pueden presentar una deficiencia de otros nutrimentos, además de los antioxidantes, como serían zinc, vitamina A y vitamina D. Dichas deficiencias se han asociado a un aumento de la prevalencia de enfermedades crónico degenerativas.

No se sabe si el estrés oxidativo, y por lo tanto el estado nutricional de los antioxidantes y otros nutrimentos, jueguen un papel en los cambios de concentración de la leptina, y por lo tanto en el desarrollo del sobrepeso y por consiguiente, la obesidad.

#### **OBJETIVOS:**

Estudiar la relación entre el estado nutricional de antioxidantes, el estrés oxidativo y la composición corporal como posibles factores causantes de sobrepeso y obesidad.

#### **PROCEDIMIENTOS:**

Usted ha sido seleccionada para participar en este estudio. Si usted da su consentimiento, el procedimiento que seguirá será el siguiente:

##### **Fase 1:**

1. Se aplicará un breve cuestionario para determinar su historia clínica y nivel socioeconómico.
2. Se realizarán mediciones de peso, estatura, cintura y cadera, así como una toma de sangre. Usted tendrá que asistir en ayuno, sin haber ingerido alimentos por lo menos 12 horas antes de la toma de la muestra.
3. Se realizará un análisis de composición corporal (densidad ósea, masa grasa, masa muscular) utilizando un aparato llamado DEXA ubicado en las instalaciones de la Universidad Autónoma de Querétaro, Campus Juriquilla. Para lo cual, usted será transportada de ida y regreso en una camioneta asignada al proyecto, sin que esto le implique ningún gasto.
4. Usted podrá ser seleccionada o no para recibir un suplemento de vitaminas durante seis meses. De no ser seleccionada, o en caso de que usted no acepte recibir la suplementación, su participación dentro del proyecto concluirá en esta fase del estudio.

##### **Fase 2:**

5. En caso de iniciar la suplementación con vitaminas, se le tomará otra muestra de sangre, así como mediciones de peso, estatura, cintura, cadera y composición corporal por DEXA al inicio y después de los seis meses de suplementación. Para la toma de estas mediciones usted también tendrá que presentarse en ayuno como se indica arriba.

6. Se le proporcionará semanalmente un suplemento que puede contener o no el 100% de la Ingesta Diaria Recomendada de vitaminas (vitamina C, vitamina E y beta-caroteno). Usted deberá tomar dicho suplemento diariamente durante 24 semanas (6 meses).

**MOLESTIAS Y RIESGOS:**

La toma de muestra de sangre se hará como en los laboratorios corriendo los mismo riesgos, pero se disminuyen utilizando material estéril y desechable.

Una persona experta tomará la muestra en el brazo, donde podrá sentir un pequeño dolor y puede ser que se presente un pequeño moretón (esto depende de la sensibilidad de la piel). No a todos les pasa, todas estas molestias son normales.

Los procedimientos y principios utilizados para las mediciones de peso, talla, cintura, cadera y composición corporal mediante DEXA, así como la ingestión del suplemento vitamínico, no representan ningún riesgo para usted.

Cualquier cambio en los riesgos del estudio le será comunicado inmediatamente.

**BENEFICIOS:**

Usted recibirá los resultados de las evaluaciones antropométricas de peso, estatura, cintura y cadera así como de análisis en sangre. El tratamiento y los análisis no generarán ningún costo para usted.

**CONFIDENCIALIDAD:**

La UAQ mantendrá su expediente y el de las demás participantes con la información que se obtenga durante el proyecto. Dicha información es de carácter confidencial. El comité de ética que revisó este proyecto, los colaboradores del estudio y las agencias regulatorias también podrán tener acceso a esta información. La UAQ solo proporcionará información que no la identificará personalmente.

**TRATAMIENTO MEDICO:**

Si en cualquier momento del estudio usted presentara algún problema de salud y con base en la evaluación del médico del proyecto se considera que el problema está relacionado con la toma del suplemento, se le proporcionará el cuidado médico apropiado.

**INFORMACION DE CONTACTO:**

Si tiene alguna pregunta acerca de su participación o desea la opinión de otra persona fuera del estudio, usted puede consultar al médico de su comunidad.

Si usted tiene cualquier pregunta acerca del proyecto o en caso de una emergencia, llame al número (442) 192-12-00 extensión 5351, con el Dr. Jorge Luis Rosado o la Dra. Olga García.

**SU PARTICIPACION ES VOLUNTARIA:**

Su participación es voluntaria y en cualquier momento o fase del proyecto está en su derecho de abandonar el estudio sin tener ninguna repercusión.

Si usted acepta participar, se compromete a proporcionar información veraz y seguir las instrucciones del estudio como le sean dadas. Si usted no cumple las instrucciones, su participación puede terminar sin su consentimiento bajo el criterio del investigador.

**EL CONSENTIMIENTO A PARTICIPAR:**

Yo entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo el derecho de no aceptar participar en el proyecto. Entiendo que me puedo retirar del estudio en cualquier momento o fase del mismo.

**EL CONSENTIMIENTO:**

Yo he leído o me han leído esta información y se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas sobre el proyecto. Las respuestas a mis preguntas fueron satisfactorias. Se me ha dado una copia de este consentimiento para llevármela.

Mi consentimiento es libre y sin presión.

**NOTA MUY IMPORTANTE: Si al momento de iniciar su participación en la Fase 2 del estudio (en caso de ser seleccionada), usted está tomando algún medicamento que contenga vitaminas, tendrá que suspenderlo durante los seis meses de suplementación.**

---

**Nombre de la participante**

---

**Firma de la participante**

---

**Fecha de la firma**