

Importancia del zinc en la resistencia a la insulina y el metabolismo lipídico en la infancia

Importance of zinc in insulin resistance and lipid metabolism in childhood

Dra. Silvina Cuartas¹, Dra. María Pérez Torre², Dra. Cecilia Closs³

¹ Médica pediatra y experta en lípidos, miembro de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL). Directora del Grupo Dislipidemias Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

² Médica pediatra y experta en lípidos, miembro de la SAL. Subdirectora de la carrera de médico especialista en Pediatría; docente libre de la Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³ Médica endocrinóloga. Diplomada en lípidos. Miembro de la SAL, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Resumen

El zinc es un constituyente esencial de más de 300 metaloproteínas e interviene en el metabolismo de los macronutrientes. Los niveles deficientes de zinc se asocian con menor secreción de insulina y resistencia a la insulina. El zinc también participa de la fisiopatología de la obesidad y desempeña un papel importante en el control glucémico y el metabolismo lipídico. El objetivo de esta revisión fue resumir la información actualizada sobre las funciones del zinc en los procesos vinculados con el metabolismo lipídico y las consecuencias en la protección frente a la resistencia a la insulina, dado que los niveles adecuados de este micronutriente podrían contribuir en la prevención del síndrome metabólico desde la infancia. Diversos estudios plantean que el zinc tiene una participación significativa en la prevención de la diabetes tipo 2 mediante la regulación del metabolismo de la insulina. También, actúa como potenciador de las vías de señalización insulínica para el transporte de glucosa, mejora la respuesta de los tejidos sensibles (hígado, músculo, tejido adiposo) y participa en múltiples procesos metabólicos. Además, funciona como citoprotector frente a la inflamación y al estrés oxidativo. El zinc también resulta un potencial agente preventivo y terapéutico frente al síndrome metabólico, como regulador negativo de la lipólisis y la gluconeogénesis. En consecuencia, creemos que se deberían implementar estrategias nutricionales para controlar y prevenir la deficiencia. Es importante considerar la suplementación en pacientes con resistencia a la insulina, en dosis adecuadas y por períodos cortos. Asimismo, es necesario generar líneas de investigación que aporten mayor información sobre el impacto del zinc en el metabolismo de la glucosa y su repercusión sobre el metabolismo lipídico.

PALABRAS CLAVE: zinc, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, prevención

Abstract

Zinc is an essential constituent of more than 300 metalloproteins and is involved in the metabolism of macronutrients. Deficient levels are associated with decreased insulin secretion and insulin resistance. It participates in the pathophysiology of obesity and plays an important role in glycemic control and lipid metabolism. The objective of this review is to summarize updated information on the functions of zinc in the processes related to lipid metabolism and its implication in protection, given that adequate levels of this micronutrient can contribute to the prevention of metabolic syndrome from infancy. A number of studies suggest that zinc has a significant role in preventing the risk of developing type 2 diabetes, by regulating insulin metabolism. It acts as an enhancer of insulin signaling pathways for glucose transport, improves tissue to insulin and participates in many important metabolic processes. It also acts and functions as a cyoprotection against inflammation and oxidative stress. Zinc is a potential preventive and therapeutic agent against metabolic syndrome, as it is negative regulator of lipolysis and gluconeogenesis. Consequently, nutritional strategies should be implemented to control and/or prevent zinc deficiency. It is important to consider supplementation in patients with insulin resistance, in adequate doses, for short periods. In addition, it is necessary to conduct research that provide more information on the impact of zinc on glucose metabolism and its repercussion on lipid metabolism.

KEYWORDS: zinc, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, prevention

INTRODUCCIÓN

El zinc es el segundo mineral más común en el cuerpo después del hierro. Es un constituyente

esencial de más de 300 metaloproteínas y está involucrado en funciones catalíticas, estructurales, reguladoras, antioxidantes y antiinflamatorias, además de participar en el metabolismo de los

macronutrientes. La relación entre la insulina y el zinc se conoce desde hace varias décadas. Los niveles deficientes se asocian con menor secreción de insulina y disminución de la sensibilidad tisular o resistencia a la insulina,¹ a lo que se suma la estimulación de la gluconeogénesis y la inhibición de la glucólisis. El zinc también participa de la fisiopatología de la obesidad y desempeña un papel muy importante en el control glucémico y en el metabolismo lipídico.²

El objetivo de esta revisión fue resumir la información actualizada sobre las funciones del zinc en los procesos biológicos vinculados con el metabolismo lipídico y las consecuencias en la prevención de la resistencia a la insulina, dado que los niveles adecuados de este micronutriente pueden contribuir en la prevención del síndrome metabólico desde la infancia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía internacional de los últimos 15 años (desde enero de 2007 hasta enero de 2022) en las bases de datos Science Direct, Medline, PubMed Central, SciELO, BVS España, Index Medicus latinoamericano y español, Sociedad Iberoamericana de Información Científica, ediciones DOYMA y Elsevier, en español y en inglés, utilizando las siguientes palabras clave: zinc, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico y prevención. También se realizó una búsqueda en Google Académico con los mismos términos. Se encontraron 59 artículos científicos y se seleccionaron 39 documentos que contenían información vinculada con el objetivo de esta revisión. Se identificaron los aspectos más relevantes, que fueron agrupados en seis temas: metabolismo, efecto antioxidante, zinc y obesidad, papel en la resistencia a la insulina, influencia en el metabolismo lipídico y utilidad práctica en la prevención.

METABOLISMO DEL ZINC

El zinc se encuentra en una variedad de alimentos, pero las concentraciones mayores están en los alimentos de origen animal, las carnes rojas, las aves, los pescados, los mariscos, los huevos y los lácteos³ (Tabla 1). Otros alimentos con un contenido

relativamente alto son las nueces, las semillas, las legumbres y los cereales sin refinar, mientras que los tubérculos y los cereales refinados aportan solo bajas cantidades.³ Es importante tener en cuenta que el alto contenido de ácido fítico o fitatos disminuye la biodisponibilidad. El ácido fítico forma parte del salvado, es un componente de la fibra, por eso está presente en los vegetales y en los cereales integrales, y puede reducir la absorción del zinc, del hierro de origen vegetal y la disponibilidad de calcio.⁴

Tabla 1. Fuentes alimentarias de zinc (mg/100 g de alimento).*

Alimento	mg/100 g
Porotos secos	4
Queso parmesano	4
Hígado	3.9
Avellanas	3.5
Yema de huevo	3.5
Maní	3
Sardinas	3
Carne	2.9 - 5.4
Quesos	2.8 - 3.2
Aves	2.4 - 4.7
Semillas	2.9 - 7.8
Nueces	2 - 2.5
Pan integral	1.65
Garbanzos	1.4
Huevo	1.1 - 1.4
Pescado	0.5 - 5.2
Leche	0.4 - 0.75
Arroz/pastas	0.3 - 0.8
Vegetales	0.1 - 0.8
Frutas	0.1 - 0.2

* Adaptado de López de Romaña y col.³ y Guardia Peña y col.⁵

El zinc se absorbe a nivel intestinal (mayoritariamente, en el duodeno y en el yeyuno), absorción que se ve facilitada por la presencia de proteína animal.⁵ Por esta razón, la biodisponibilidad es relativamente más alta en carne, huevos y mariscos, debido a la presencia de aminoácidos que contienen azufre (cisteína y metionina) y a la ausencia de compuestos que inhiben la absorción. En los granos enteros, las legumbres y los productos integrales, el zinc tiene menos biodisponibilidad debido a su elevado contenido de fitatos.⁶ No obstante, los panes integrales realizados con levadura poseen mayor cantidad biodisponible que los panes sin esta, porque su acción enzimática reduce los niveles de fitatos. También existen técnicas, como la germinación y la fermentación, que aumentan aproximadamente entre un 30% y 40% la biodisponibilidad del zinc al reducir los niveles de fitatos por activar la enzima fitasa,⁷ información que resulta relevante

para los pacientes que consumen dietas veganas o vegetarianas.

Otros inhibidores de la absorción son los oxalatos, la hemicelulosa, el calcio, el hierro y el cobre. El transporte de zinc a través de la membrana del enterocito se produce mediante un proceso saturable mediado por la proteína Zip4.³

Una dieta adecuada en zinc es vital para la salud. La ingesta diaria recomendada se calcula entre 10 y 20 mg⁵ (11 mg/día para hombres adultos y 8 mg/día en mujeres [no embarazadas]).⁸ En niños, las recomendaciones varían con la edad, entre 4 y 11 mg/día. El consumo de 50 mg/día o más de zinc durante varias semanas puede interferir en la biodisponibilidad del cobre, porque induce la síntesis intestinal de una proteína denominada metalotioneína, que se une al cobre.⁵ Por este motivo, el nivel máximo de ingesta recomendada en los adultos no debe exceder los 40 mg/día y se han establecido dosis máximas recomendadas por sexo y edad (Tabla 2). Es importante destacar que siempre es recomendable la incorporación diaria de los oligoelementos esenciales en forma natural, a través de los alimentos.

Tabla 2. Individuos en riesgo de presentar deficiencia de zinc*.

- Bebés prematuros y con bajo peso al nacer
- Lactantes, niños y adolescentes con ingesta inadecuada
- Embarazadas y en período de lactancia
- Personas que consumen una dieta vegetariana estricta/vegana
- Individuos con diarrea persistente, síndrome de mala absorción, enfermedad celíaca y síndrome de intestino corto
- Pacientes con enfermedad renal crónica y anemia de células falciformes
- Adultos mayores (> 65 años)
- Personas con enfermedad hepática alcohólica
- Individuos con consumo crónico de diuréticos tiazídicos (que aumentan la eliminación de zinc)
- Personas con anorexia nerviosa o malnutrición proteinoenergética

* Adaptado de Ennes Dourado Ferro y col.⁹ y Ghosh y col.²¹

La deficiencia de este micronutriente puede ser causada por ingesta insuficiente, trastornos en la absorción intestinal, pérdidas corporales excesivas o dietas veganas o vegetarianas (Tabla 3). Se estima que la absorción de zinc es 50% menor con relación a las dietas que contienen proteínas de origen animal; es por eso que el *Institute of Medicine* de los EE.UU. recomienda aumentar los requerimientos (hasta un 50%) en personas que consumen dietas

vegetarianas, debido al elevado contenido de fitatos presente en su alimentación. La excreción se produce a través de las heces, la orina y el sudor. Se sugiere revisar el aporte de zinc en pacientes con diarreas prolongadas o recurrentes, cuando se utilizan diuréticos tiazídicos y en personas que realizan actividad física aeróbica, intensa o de competición. También se debe tener en cuenta que el consumo de alcohol favorece la eliminación a través de la orina.⁵

Tabla 3. Dosis diaria y límites máximos recomendados.⁷

Edad	Dosis diaria recomendada	Límite máximo recomendado
0 a 6 meses	2 mg	4 mg
7 meses a 3 años	3 mg	5 mg
4 a 8 años	5 mg	7 mg
9 a 18 años	8 mg	12 mg
14 a 18 años	11 mg	20 mg
Hombre adulto	11 mg	40 mg
Mujer adulta	8 mg	40 mg
Embarazadas	12 mg	40 mg

En el plasma, el zinc tiene control homeostático, con una dinámica rápida que puede verse afectada por la alimentación, el estrés, las infecciones y ciertos minerales.⁹ Una vez absorbido, a través de la circulación portal se concentra en el hígado y desde ahí es distribuido a los tejidos extrahepáticos. Si bien está presente en la totalidad de las células, el 90% de este mineral se localiza en el músculo esquelético y en los huesos.⁵ En el plasma, se encuentra en mayor proporción unido a la albúmina, lo que facilita la captación por parte de las células.

Si bien el zinc es el oligoelemento de menor toxicidad y su margen de seguridad (diferencia entre la dosis tóxica y la dosis recomendada) es muy amplio, es necesario tener en cuenta la posible toxicidad. Para esto, es necesario tener en cuenta el nivel más alto de ingesta diaria recomendada, que no supone un riesgo o efectos adversos. Para eso, el aporte de zinc no debe superar los 40 mg/día, considerando la ingesta total, es decir, lo incorporado a través de los alimentos y el aporte suplementario.⁸

Actualmente, no hay un marcador biológico sensible y específico para detectar la deficiencia. Sin embargo, la determinación del zinc plasmático ha demostrado ser un biomarcador útil, aunque tiene algunas limitaciones, como la amplia variabilidad interindividual y la falta de sensibilidad para detectar

deficiencias marginales o variaciones diurnas.¹⁰ Además, puede verse afectado por cambios en la dieta, condiciones de estrés, infecciones, cambios hormonales y la administración de anticonceptivos orales.¹¹ Existen valores de referencia por sexo y por grupos de edad.³ Las concentraciones séricas registran variaciones circadianas y descensos posprandiales transitorios.

El zinc es necesario para la síntesis del ADN y la regeneración de los tejidos; por esta razón, es un elemento clave durante la infancia para permitir un crecimiento adecuado.⁵ Está presente en numerosas enzimas y es un elemento esencial porque interviene en varias funciones, como la división celular y la síntesis proteica.² La falta de zinc se asocia con dermatitis, alopecia, alteraciones en el gusto, inmunidad, enfermedad de Alzheimer, obesidad, síndrome metabólico y aterosclerosis.⁸ Su función es esencial para la transcripción, estabiliza la estructura terciaria de las enzimas y permite la unión al ADN y la expresión génica. Se estima que aproximadamente el 3% de los genes codifica proteínas que contienen zinc.

EFECTO ANTIOXIDANTE

El estrés oxidativo se considera un componente relevante en el inicio y la progresión de la resistencia a la insulina, es por eso que los antioxidantes cumplen un papel relevante en la prevención de la enfermedad cardiovascular, porque evitan la oxidación de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que favorecen la progresión de la aterogénesis. El zinc es necesario para el funcionamiento adecuado del sistema antioxidante, la supresión de los mediadores inflamatorios y la modulación de sus transportadores, y protege contra el daño oxidativo inducido por los radicales libres.^{12,13} Se ha informado que el zinc puede ejercer un efecto protector del endotelio vascular en distintos niveles, debido a su efecto antioxidante y estabilizador de membranas.^{1,5}

La resistencia a la insulina o la hiperglucemia presente en el síndrome metabólico activan la producción de especies reactivas de oxígeno, cuya fuente principal proviene de la disfunción mitocondrial. El zinc forma parte de la enzima superóxido dismutasa, encargada de eliminar los radicales que aceleran el proceso de

envejecimiento celular y protección del ADN y el núcleo celular. Su participación en el metabolismo abarca gran variedad de reacciones, tanto de síntesis como de degradación.

EL ZINC Y LA OBESIDAD

Es sabido que el zinc desempeña un papel importante en la regulación del gasto energético y del apetito, mediado por la leptina. Un estudio realizado en 2006 en Chile por Gómez García y col. demostró que los pacientes de 21 a 30 años, con obesidad y un índice de masa corporal ≥ 27 kg/m², presentaban bajas concentraciones de zinc, similar a lo observado en ratas con obesidad inducida de forma genética o con dieta.² Este estudio demostró que después de la suplementación con 100 mg de sulfato de zinc por 30 días se incrementaron significativamente las concentraciones de leptina, aunque esto no se correlacionó con las modificaciones en el índice de masa corporal. Se requieren estudios adicionales para dilucidar las vías fisiopatológicas por las cuales el zinc podría regular el control del apetito.

Los trabajos más recientes realizados en niños han puesto de manifiesto que los niveles séricos de zinc se correlacionan inversamente con la resistencia a la insulina.^{14,15} También se observó que una mayor ingesta de este micronutriente mejora la sensibilidad a la insulina y se asocia con menor incidencia de síndrome metabólico.¹³ Los estudios realizados en niños iraníes detectaron que la suplementación con 20 mg/día de zinc durante 2 meses mejoró la resistencia a la insulina y descendió los marcadores de síndrome metabólico.^{17,18} Lobene y col. observaron un efecto positivo con el aporte suplementario de dosis menores de 9 mg/día en adolescentes de raza negra, pero no se registró la misma respuesta en pacientes de raza blanca.¹⁹ Estas diferencias parecen estar vinculadas con la dosis utilizada o las características étnicas.

En la década que comienza en 2000 se publicaron estudios que informaron la relación entre las bajas concentraciones de zinc en pacientes con obesidad y alteraciones en el metabolismo del tejido adiposo, que podrían vincularse con la influencia sobre la insulina y las hormonas tiroideas, ya que ambas intervienen en la fisiopatología de la obesidad.⁹

PAPEL DEL ZINC EN LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Los ácidos grasos libres (AGL) están compuestos principalmente por ácidos grasos de cadena larga movilizados desde las reservas de los triglicéridos en el tejido adiposo a través de la hidrólisis enzimática. Luego de ser liberados a la circulación son transportados por la albúmina; por lo tanto, cuando sus concentraciones son elevadas, compiten o interrumpen la unión del zinc, alterando de este modo la captación celular y generando un descenso de este mineral en los tejidos.²⁰

La presencia de concentraciones elevadas de AGL se ha asociado con la patogénesis de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico,²¹ pero también con obesidad, inflamación y disfunción endotelial; por lo tanto, la regulación de la lipólisis resulta prioritaria. Mediante sus acciones insulinomiméticas y la inducción de las fosfodiesterasas, el zinc contribuye a regular la liberación de AGL desde el tejido adiposo.²²

La lipólisis es un proceso que se encuentra finamente regulado. Las catecolaminas estimulan la lipólisis mediante la unión a los beta-adrenorreceptores, aumentan la producción de AMP cíclico y activan la lipasa sensible a hormonas, que es la enzima que cataliza la hidrólisis de los triglicéridos y la liberación de los ácidos grasos. Por el contrario, la insulina es el principal inhibidor o regulador negativo de la lipólisis, dado que, mediante la unión a su receptor, activa la enzima que cataliza la conversión de AMPc a 5'-AMP, provocando la reducción de la concentración intracelular de AMPc que suprime la actividad de la lipólisis.²²

En los adultos, una mayor concentración de AGL se asocia con mayor incidencia de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. En esta enfermedad, el incremento de la lipólisis es uno de los componentes involucrados en su patogénesis, debido a que favorece la resistencia a la insulina, la gluconeogénesis hepática, el estado proinflamatorio y la elevación de los triglicéridos.²² Dado que la regulación de la concentración de los AGL circulantes es prioritaria en el síndrome metabólico y en la diabetes, algunas investigaciones han evaluado el papel de los agentes insulinomiméticos sobre la inhibición de

la lipólisis.²³ El zinc ha demostrado ser capaz de inhibir a las proteínas tirosinafosfatasa y activar a la fosfodiesterasa, favoreciendo la captación de glucosa mediada por insulina y atenuando la fosforilación de la lipasa sensible a hormonas.^{23,24} Por lo tanto, resulta un regulador negativo de la lipólisis capaz de simular la acción de la insulina sobre el tejido adiposo. Pero, además, como el zinc es transportado principalmente por la albúmina, al igual que los AGL, se produce una acción competitiva entre ambos, que da origen a una alteración del *pool* de zinc intercambiable en plasma con la disminución de la captación celular, lo que afecta el estado nutricional de este mineral.

La información científica sugiere que el zinc, además, puede ejercer una regulación endocrina de la producción de la insulina, que interviene en el proceso de almacenamiento y de secreción de esta hormona por parte de las células beta del páncreas.¹ También, facilita la fosforilación del receptor de insulina mediante la activación de los componentes claves en la vía de señalización de la insulina y potencia el transporte de glucosa al interior de la célula^{25,26} (Figura 1). Se ha informado que la falta de este mineral provoca modificaciones en la estructura de la insulina que podrían afectar el enlace con el receptor y la actividad biológica de esta hormona.

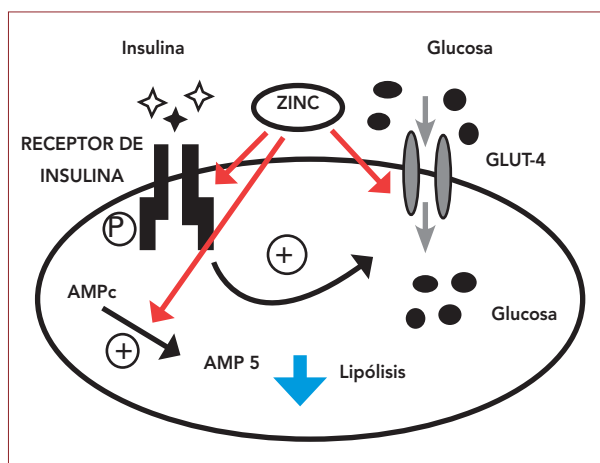


Figura 1. Funciones insulinomiméticas del zinc.*

P, fósforo; GLUT-4, proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina; (+) señalización de la insulina.

* Adaptado de Hernández y col.²², Vardatsikos y col.²⁵ y Tianjiao y col.²⁶

El papel potencial del zinc como inhibidor de la lipólisis surgió en la década del 70 a partir de observaciones en ratas con deficiencia que

presentaban concentraciones de AGL circulantes en ayunas 2 veces más elevadas que el grupo control; esto se relacionó con mayor degradación de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo.²² Además, debido a la acción insulinomimética, la deficiencia de zinc repercute en el metabolismo de la glucosa y, por eso, en las ratas estudiadas también se observó reducción en la incorporación de glucosa a los tejidos.

El tratamiento con nanopartículas de óxido de zinc en ratas con diabetes ha reducido en un 40% las concentraciones circulantes de AGL e indujo una mejoría en la tolerancia a la glucosa con la disminución de la glucemia y el incremento en la secreción de insulina.²⁴ Son escasos los ensayos clínicos que han evaluado el efecto de la suplementación con zinc sobre la lipólisis; sin embargo, Hernández y col., en 2020, estudiaron esta asociación mediante el análisis de las concentraciones de AGL en ayunas y demostraron que el tratamiento con 30 mg/día de zinc elemental durante 24 meses logró reducirlas, pero sin repercusión sobre el índice de masa corporal.²²

También, el zinc es un cofactor de la enzima delta desaturasa, que favorece la síntesis endógena de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de la familia omega-3, que disminuyen la lipogénesis *de novo* hepática a través del factor de transcripción lipogénico denominado proteína de unión al elemento regulador del esteroil-1c (SREBP-1c) y de sus genes objetivo.²⁷ De este modo, mediante el metabolismo de estos ácidos grasos, el zinc influye sobre la concentración de los AGL circulantes y su posterior liberación al sistema venoso portal.²⁸ No obstante, son necesarias más investigaciones que evalúen el efecto de este micronutriente sobre la concentración de los AGL y el metabolismo de los ácidos grasos.

Se ha identificado que el transportador de zinc ZnT8 es una pieza clave en la síntesis, el empaque y la secreción de insulina en la célula beta del páncreas, y que la presencia de algunas variables genéticas o la deleción experimental condicionan mayor riesgo de presentar diabetes. El papel de los transportadores de zinc no solo se limita al páncreas, ya que, al igual que el Zip7, cumplen un papel importante en el control glucémico en el músculo esquelético.²⁹

Cuando aumenta la glucemia, el zinc se libera junto con la insulina,²⁹ estimula el metabolismo de la glucosa en los tejidos sensibles a esta hormona y activa la vía de señalización de esta a nivel intracelular.³⁰ Este mecanismo resulta de suma importancia en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, en quienes la suplementación con zinc puede contribuir a mejorar el control glucémico.⁹ Los estudios con animales han demostrado que el zinc estimula la translocación de la proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina (GLUT-4) localizada en los adipocitos, el músculo esquelético y el miocardio, lo que finalmente aumenta la captación de glucosa y reduce la glucemia.^{19,26}

Otro dato importante para tener en cuenta es que la hiperglucemia produce pérdidas urinarias de zinc por interferencia con el transporte activo en las células tubulares, lo cual agrava el estado de los pacientes con la aparición de complicaciones mediadas por el estrés oxidativo.

En Minas Gerais, Brasil, Martins de Albuquerque y col., en 2018, evaluaron la relación entre las concentraciones séricas de zinc y los factores cardiometabólicos en niñas prepúberes brasileñas de 8 a 9 años, y observaron una correlación entre los niveles bajos de zinc y la resistencia a la insulina, la hipertrigliceridemia y la leptina. Este dato contribuye a reforzar la importancia de considerar la evaluación sérica del zinc como un elemento para la prevención, principalmente ante la presencia de factores de riesgo, como la obesidad central o la alimentación selectiva.³¹

Cuando se trata de pacientes con diabetes, las acciones beneficiosas del aporte de zinc son el estímulo sobre la secreción de insulina y las funciones insulinomiméticas.

INFLUENCIA DEL ZINC SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO

En 2005 se demostró que la deficiencia de zinc regula la utilización de ácidos grasos en las mitocondrias y en los peroxisomas en el hígado de la rata, lo que afecta la expresión de los genes que codifican las enzimas que contribuyen a la homeostasis lipídica del hígado.³² Por eso, se ha sugerido que

la incorporación de este mineral mediante la alimentación contribuye a prevenir la resistencia a la insulina que, posteriormente, genera alteraciones en el metabolismo lipídico.³³

Varios estudios de observación han informado que existe una fuerte asociación negativa entre el consumo de zinc en la dieta y la incidencia de diabetes, hipertrigliceridemia y enfermedad cardiovascular, pero también parece tener un efecto protector en la prevención de la aterogénesis.³⁴ Esto se vincula con la acción antioxidante y positiva sobre la insulina, que repercute directamente en el metabolismo lipídico, lo que inhibe la lipólisis en el tejido adiposo y reduce la liberación de AGL a la circulación.³²

Un estudio en niños de 6 a 18 años, realizado en Colombia, informó que el 82% de los pacientes analizados presentó baja ingesta de zinc, y que las dietas con deficiencia de zinc, magnesio, cromo y vitamina A se relacionaron con la disminución de la síntesis de apolipoproteína A-1 y bajos niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc).³⁵ Otros estudios sugirieron que el zinc puede ejercer un efecto protector sobre el endotelio vascular por su acción antioxidante, ya que es un estabilizador de las membranas y participa en la actividad de numerosos procesos endoteliales para mantener la integridad celular.⁵ Sin embargo, una investigación realizada en 2020 en adolescentes brasileños informó que el consumo inadecuado de zinc se asoció con mayor probabilidad de niveles bajos de HDLc y niveles altos de colesterol asociado con LDL (LDLc).³³

Hace tres décadas, Ripa y col. estudiaron la relación entre el zinc y la aterosclerosis. El estudio, publicado en 1994, concluyó que la administración de dosis altas de este mineral puede resultar aterogénica por tres mecanismos: en primer lugar, las alteraciones lipídicas por acción de la hipocupremia inducida, que incluye la disminución del HDLc y el aumento del colesterol total y el LDLc; en segundo lugar, las alteraciones de la pared arterial como consecuencia de las modificaciones bioquímicas provocadas, también, por hipocupremia secundaria, y, por último, el aumento de la agregación plaquetaria.³⁶ Sin embargo, a pesar de estas acciones nocivas, los autores destacan la acción del zinc como antagonista

del calcio (mineral que favorece la aterogénesis) y los efectos antioxidantes que impiden la oxidación del LDLc. El estudio recomendó que, en dosis adecuadas, la administración de zinc se consideraba una estrategia de profilaxis o tratamiento básico del proceso aterosclerótico.³⁶ En contraposición, en 2010, un estudio realizado por Foster y col. analizó, en un metanálisis, la hipótesis de que el zinc podría ejercer efectos positivos sobre el perfil lipídico, pero el planteo no pudo confirmarse.³⁷

UTILIDAD PRÁCTICA Y PREVENCIÓN (PROS Y CONTRAS DE LA SUPLEMENTACIÓN CON ZINC)

Los resultados de los estudios de intervención a corto plazo sugirieron que los suplementos con zinc pueden mejorar el tratamiento de la glucosa en pacientes con prediabetes. Una revisión sistemática de 2015 identificó 3 ensayos cortos (de 4 a 12 semanas) realizados en sujetos adultos con prediabetes. Los estudios hallaron escasa evidencia de la mejora en la resistencia a la insulina.³⁸ Sin embargo, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo de 2016, efectuado en 55 pacientes con prediabetes, mostró que la suplementación diaria con 30 mg/día de sulfato de zinc, durante 6 meses, mejoró la sensibilidad a la insulina y la glucemia en ayunas.³⁹ Un estudio, realizado en 100 individuos seleccionados de manera aleatoria, informó observaciones similares. Los participantes recibieron suplementos de zinc durante un año en dosis de 20 mg por día. El trabajo concluyó que los suplementos de zinc, frente a placebo, mejoraron el control glucémico.³⁴ No obstante, se necesitan investigaciones a largo plazo y a gran escala para proporcionar conclusiones definitivas sobre el beneficio potencial de la suplementación en sujetos con riesgo de presentar diabetes tipo 2.

El aporte suplementario de zinc reduce las reacciones de lipoperoxidación, favorece la integridad y la disponibilidad de estos ácidos grasos para ejercer los efectos biológicos sobre SREBP-1c y permite la recuperación de la función antioxidante que evita el daño oxidativo de los lípidos.⁵ Los fundamentos que explican los efectos beneficiosos de la suplementación se relacionan con la acción reguladora de este micronutriente sobre el estrés oxidativo, la inflamación, la síntesis proteica, la

apoptosis y la participación en la actividad de más de 300 enzimas.

El tratamiento con zinc se ha propuesto como una opción terapéutica enfocada a regular las tasas de lipólisis.²² El zinc puede ser beneficioso en pacientes con diabetes o hipertensión e hipertrigliceridemia; además, en combinación con determinados tratamientos farmacológicos, podría ejercer un efecto sinérgico basado en los mecanismos de acción mencionados en esta revisión. Sin embargo, en la bibliografía disponible hasta la fecha no existe evidencia clara acerca del beneficio de la suplementación de zinc por vía oral en personas que presentan un estado nutricional adecuado (peso apropiado, sin diabetes), dado que puede provocar una reducción del HDLc e hipocupremia. Además, se ha observado que la ingesta de grandes cantidades de zinc por períodos prolongados puede producir déficit de hierro (o viceversa) y esto se debe a que ambos elementos compiten por las mismas vías de absorción.

El síndrome metabólico se origina por diversos factores patogénicos, entre ellos, los niveles deficitarios de algunos micronutrientes, como calcio, magnesio, vitamina D y zinc. La primera línea de tratamiento incluye la actividad física, la reducción del peso y de la ingesta calórica y el incremento o la corrección del déficit de los oligoelementos mencionados.

Ante la necesidad de indicar un tratamiento suplementario con zinc es importante considerar que se trata de un “elemento traza esencial”; esto significa que es un elemento dietético que se necesita en cantidades muy pequeñas para el crecimiento, el desarrollo y las actividades metabólicas vitales, pero aunque resulta esencial puede volverse tóxico en altas concentraciones. Por eso, en primer lugar, se debe indicar una dieta rica en zinc. La suplementación debe utilizarse por período cortos, con intervalos de descanso, y se indica en niños o adolescentes con resistencia a la insulina, obesidad grave y síndrome metabólico,¹ como estrategia adicional al cambio de los hábitos nutricionales y el estilo de vida.

CONCLUSIONES

El zinc es un oligoelemento indispensable para el metabolismo y en la protección frente a la

resistencia a la insulina. Se deben implementar estrategias nutricionales para controlar y prevenir la deficiencia. La determinación de los niveles séricos es recomendable en personas que siguen una dieta vegana o vegetariana, en pacientes con obesidad y síndrome metabólico y en embarazadas. Asimismo, es importante supervisar la ingesta durante la infancia y considerar la suplementación en pacientes con resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico, en dosis adecuadas, por períodos cortos. Finalmente, consideramos que es necesario generar nuevas líneas de investigación que aporten más información sobre el impacto de este micronutriente en el metabolismo de la glucosa y su repercusión sobre el metabolismo lipídico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salas-González MD, Rodríguez-Rodríguez E, Jiménez Ortega AI, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM. Zinc y su relación con la resistencia a la insulina en niños. *Nutrición Hosp* 38:68-70, 2021.
2. Gómez-García A, Hernández-Salazar E, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Efecto de la administración oral de zinc sobre sensibilidad a la insulina y niveles séricos de leptina y andrógenos en hombres con obesidad. *Rev Méd Chile* 134(3):279-284, 2006.
3. López de Romaña D, Castillo DC, Díaz Granados D. El zinc en la salud humana. *Rev Chil Nutr* 37(2):234-239, 2010.
4. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. Reported dietary intake and food sources of zinc, selenium, and vitamins A, E and C in the spanish population: findings from the Anibes study. *Nutrients* 9(7):697, 2017.
5. Guardia Peña O, Ustáriz García C, García García M, Morera Barrios L. Algunas aplicaciones clínicas del zinc y su acción sobre el sistema inmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 27(4):367-381, 2011.
6. Gupta R, Gangoliya S, Singh N. Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. *J Food Sci Technol* 52(2):676-684, 2015.

7. Bahaciu G, Nicolae C, Şuler A, Segal R. Germinated and lactic fermented soybean seeds, a natural alternative for healthy bones. A scientific approach. *Bulletin UASVM Food Science and Technology* 75(1), 2018.
8. Rubio C, González Weller D, Martín-Izquierdo RE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp* 22(1):101-107, 2007.
9. Ennes Dourado Ferro F, Sousa Lima VB de, Mello Soares NR, Franciscato Cozzolino SMA, Nascimento Marreiro D do. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women. *Nutr Hosp* 26(3):650-654, 2011.
10. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab* 62(Suppl 1):19-29, 2013.
11. King JC, Brown KH, Gibson RS, Krebs NF, Lowe NM, Siekmann JH, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND) - Zinc review. *J Nutr* 146:858-885, 2015.
12. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez AI, López-Sobaler AM, González-Rodríguez LG, et al. Poor zinc status is associated with increased risk of insulin resistance in Spanish children. *Br J Nutr* 107(3):398-404, 2012.
13. Suárez-Ortegón MF, Ordoñez-Betancourth JE, Aguilar-de Plata C. Dietary zinc intake is inversely associated to metabolic syndrome in male but not in female urban adolescents. *Am J Hum Biol* 25(4):550-554, 2013.
14. Azab SF, Saleh SH, Elsaed WF, Elshafie MA, Sherief LM, Esh AM. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital J Pediatr* 40(1):20, 2014.
15. García OP, Ronquillo D, Caamaño M del C, Martínez G, Camacho M, López V, et al. Zinc, iron and vitamins A, C and E are associated with obesity, inflammation, lipid profile and insulin resistance in Mexican school-aged children. *Nutrients* 5(12):5012-5030, 2013.
16. Ho M, Baur LA, Cowell CT, Samman S, Garnett SP. Zinc status, dietary zinc intake and metabolic risk in Australian children and adolescents; Nepean Longitudinal Study. *Eur J Nutr* 56(7):2407-2414, 2017.
17. Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 8(6):505-510, 2010.
18. Hashemipour M, Kelishadi R, Shapouri J, Sarrafzadegan N, Amini M, Tavakoli N, et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones* 8(4):279-285, 2009.
19. Lobene AJ, Kindler JM, Jenkins NT, Pollock NK, Laing EM, Grider A, et al. Zinc supplementation does not alter indicators of insulin secretion and sensitivity in black and white female adolescents. *J Nutr* 147(7):1296-1300, 2017.
20. Barnett JP, Blindauer CA, Kassar O, Khazaipoul S, Martin EM, Sadler PJ, et al. Allosteric modulation of zinc speciation by fatty acids. *Biochim Biophys Acta* 1830:5456-5464, 2013.
21. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci* 24:1-15, 2017.
22. Hernández MC, Rojas P, Carrasco F, Basfi-fer K, Codoceo J, Inostroza J, et al. La suplementación con zinc reduce la concentración de ácidos grasos libres en pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Chil Nutr* 47(6):1000-1008, 2020.
23. Hiromura M, Sakurai H. Action mechanism of metallo-allixin complexes as antidiabetic agents. *Pure Appl Chem* 80:2727-2733, 2008.
24. Umrani RD, Paknikar KM. Zinc oxide nanoparticles show antidiabetic activity in streptozotocin-induced type 1 and 2 diabetic rats. *Nanomedicine (Lond)* 9:89-104, 2014.
25. Vardatsikos G, Pandey NR, Srivastava AK. Insulino-mimetic and anti-diabetic effects of zinc. *J Inorg Biochem* 120:8-17, 2013.
26. Tianjiao Z, Qiongfang H, Yangni S, Wuyi S, Qiong H & Wei W. Zinc and its regulators in

- pancreas. *Inflammopharmacology* 27:453-464, 2019.
27. Valenzuela R, Videla LA. Impact of the co-administration of n-3 fatty acids and olive oil components in preclinical nonalcoholic fatty liver disease models: a mechanistic view. *Nutrients* 12:499, 2020.
28. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol* 20:9330-9337, 2014.
29. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-Fer K, Hernández MC, Pérez A. Nutritional effects of zinc on metabolic syndrome and type 2 diabetes: mechanisms and main findings in human studies. *Biol Trace Elem Res* 188(1):177-188, 2019.
30. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S. Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLoS One* 13(1):e0191727, 2018.
31. Martins de Albuquerque F, De Santis Filgueiras M, Pereira Rocha N, Pereira Castro AP, Cupertino Milagres L, Pessoa MC, et al. Associação das concentrações séricas de zinco com hipercolesterolemia e resistência à insulina em crianças brasileiras. *Cad Saúde Pública* 34(1):e00175016, 2018.
32. Ranasinghe P, Wathurapatha W, Ishara M, Jayawardana R, Galappaththy P, Katulanda P, et al. Effects of zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab (Lond)* 12(1):26, 2015.
33. Marly Freitas de Carvalho L, Batista Beserra J, Sousa Carvalho L de, Batista Sousa C de, Rebêlo Sampaio Paz SM da, Melo dos Santos M. Association between magnesium, selenium and zinc consumption and lipid profile of Brazilian adolescents. *Rev Chil Nutr* 47(5):757-764, 2020.
34. Ranasinghe P, Wathurapatha WS, Galappaththy P, Katulanda P, Jayawardana R, Constantine GR. Zinc supplementation in prediabetes: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Diabetes* 10(5):386-397, 2018.
35. Uscátegui RM, Álvarez M, Laguado I, Soler W, Martínez, L, Arias R, et al. Factores de riesgo cardiovascular en niños de 6 a 18 años de Medellín (Colombia). *An Pediatr* 58(5):411-417, 2003.
36. Ripa S, Ripa R. Zinc y aterosclerosis. *Minerva Med* 5(12):647-654, 1994.
37. Foster M, Petocz P, Samman S. Effects of zinc on plasma lipoprotein cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 210(2):344-352, 2010.
38. El Dib R, Gameiro O, Ogata M, Módolo N, Braz L, Jorge E, et al. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus in adults with insulin resistance. *Cochrane Database Syst Rev* 5: Cd005525, 2015.
39. Islam M, Attia J, Ali L, McEvoy M, Selim S, Sibbritt D, et al. Zinc supplementation for improving glucose handling in pre-diabetes: A double blind randomized placebo controlled pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 115:39-46, 2016.