

Zinc: Relación con el estrés oxidativo y la diabetes

Amarilys Torres-Domínguez*

RESUMEN

El zinc es un micronutriente esencial para el organismo humano. Este elemento es el cofactor catalítico de más de 300 enzimas y estabiliza la estructura de gran variedad de dominios proteicos. Por lo que un gran número de procesos biológicos son dependientes de zinc y un desequilibrio de su homeostasis conlleva a complejas implicaciones en un número de órganos y puede contribuir a la aparición de enfermedades crónicas. Recientemente se han reportado muchos estudios que demuestran una relación entre las funciones del zinc y el estrés oxidativo asociado a varias enfermedades. Entre ellas se encuentra la diabetes mellitus, enfermedad con una alta prevalencia a nivel mundial. Su desarrollo y complicaciones sobre varios órganos se han atribuido a un aumento significativo de mecanismos de estrés oxidativo. Esto ha sido relacionado, entre otros factores, a cambios en el metabolismo del zinc que modifican la respuesta y la sensibilidad a la insulina y las propiedades antioxidantes de las metalotioneínas, proteínas intracelulares ricas en cisteína, que actúan principalmente como reguladoras de la homeostasis de este metal. En este trabajo se presentan los resultados más recientes obtenidos sobre las funciones del zinc en el organismo, profundizando en sus propiedades antioxidantes y su relación con los mecanismos de estrés oxidativo presentes en la fisiopatología de la diabetes, haciendo énfasis en las evidencias experimentales y los posibles mecanismos involucrados en los mismos.

Palabras clave: Zinc, estrés oxidativo, antioxidante, diabetes.

ABSTRACT

Zinc is an essential micronutrient for the human organism that plays an important role in the reproduction, growth and development, cellular metabolism, genes expression, the immune response and the neurological function. This element is required as a catalytic cofactor of more than 300 enzymes and it stabilizes the structure of thousands of protein domains. Therefore a great number of biological processes are zinc dependent and an imbalance of its homeostasis has complex implications in a number of organs and can contribute to the onset of chronic pathologies. Recently several studies have been reported a relationship between the zinc functions and the oxidative stress associated to many diseases, such as diabetes mellitus. Diabetes is a serious problem of health at world for its high prevalence and its complications. Its development and complications on various organs have been attributed to increased oxidative stress. This has been associated among other factors to changes in the zinc metabolism that modify the insulin answer and metallothionein antioxidative properties, which is very rich in cysteine and is an excellent scavenger of reactive oxidative species. This review will briefly describe the zinc functions in the organism and its relation with the oxidative stress mechanisms associated with diabetes and its complications with an emphasis on experimental evidence and possible mechanisms.

Key words: Zinc, oxidative stress, antioxidant, diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye una enfermedad con una alta prevalencia, que provoca por lo menos una de cada 20 muertes a nivel mundial. En los últimos años se han incrementado los estudios de los mecanismos de señalización relacionados con vías de es-

trés oxidativo involucrados en la enfermedad y sus complicaciones. En este sentido existen un gran número de investigaciones que demuestran que la deficiencia de zinc, y la regulación de las metalotioneínas y la proteína tirosina fosfatasa 1B son factores etiológicos de la enfermedad y por tanto blancos novedosos e importantes en la terapia de la diabetes.

* Departamento de Química Básica. Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana. San Lázaro y L, Ciudad Habana, Cuba.

Correspondencia:

MSc. Amarilys Torres-Domínguez

Departamento de Química Básica, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana. San Lázaro y L, Ciudad Habana, Cuba.

E-mail: amarilys@uh.cu amarilis@ifal.uh.cu

Recibido: 10-06-2008

Aceptado: 25-07-2009

Es por ello que la presente revisión aborda los resultados más recientes obtenidos sobre las funciones del zinc en el organismo, profundizando en sus propiedades antioxidantes y su relación con los mecanismos de estrés oxidativo presentes en la fisiopatología de la diabetes, debido a la importancia que están teniendo estos nuevos hallazgos y su repercusión para las investigaciones de nuevos fármacos para la enfermedad.

Funciones del zinc en el organismo

El zinc es un micronutriente esencial para el organismo humano que tiene un importante papel en la reproducción, el crecimiento y desarrollo, el metabolismo celular, la expresión de genes, la respuesta inmune y la función neurológica.¹

Este elemento es el cofactor catalítico de más de 300 enzimas y estabiliza la estructura de gran variedad de dominios proteicos. Por lo que un gran número de procesos biológicos son dependientes de zinc y un desequilibrio de su homeostasis conlleva a complejas implicaciones en un número de órganos y puede contribuir a la aparición de enfermedades crónicas. Este micronutriente es considerado no tóxico para los seres humanos en dosis prescritas y además no presenta actividad carcinogénica, mutagénica o teratogénica.¹

El cuerpo humano contiene aproximadamente de 1.5 a 2.5 gramos de zinc presente en todos los órganos, tejidos, fluidos y secreciones. Cerca del 90% del total del metal en el cuerpo se encuentra en el músculo esquelético y los huesos, y en menores cantidades en el hígado, el tracto gastrointestinal, la piel, los riñones, el cerebro, la próstata y otros órganos. En el músculo, el encéfalo, los pulmones y el corazón, las concentraciones son relativamente estables y no responden a las variaciones del contenido del metal en la dieta. En otros tejidos como el hueso, los testículos, el pelo y la sangre, la concentración tiende a reflejar la ingesta dietética del mismo.¹

El sistema homeostático del zinc está compuesto por una familia de transportadores (ZIP y CDF), por sensores de zinc como el factor de transcripción de unión de elementos 1 sensible a metales (MTF-1) y las metalotioneínas (MT).²

Las fuentes fundamentales de este microelemento son las carnes rojas, aves, pescados, los cereales y los productos lácteos; de ahí que sean los países subdesarrollados y los grupos poblacionales más pobres, los más sensibles a esta deficiencia. Se calcula que más de 2 billones de personas a nivel mundial

pueden estar afectados por una carencia alimentaria de zinc.^{1,3-5}

Su importancia en la nutrición humana y en la salud pública ha sido reconocida recientemente. La deficiencia de este elemento en humanos y sus consecuencias fue descrita por primera vez en los años 60 por el científico Ananda Prasad en pacientes iraníes y egipcios que sufrían de malnutrición y presentaban un cuadro caracterizado por anemia por déficit de hierro, hipogonadismo, enanismo, hepatoesplenomegalia y geofagia.⁴ A partir de este descubrimiento la deficiencia de zinc en humanos, debido a factores nutricionales y a diversos estados de enfermedad, ha sido documentada mundialmente.^{1,3-5}

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia de zinc son el resultado de una alteración de su metabolismo, de sus funciones bioquímicas o de ambas. Los estados de deficiencia en humanos exhiben un espectro amplio de síntomas clínicos desde leves hasta severos que pueden ser fatales si no son reconocidos y corregidos a tiempo.

Las manifestaciones clínicas de personas con deficiencia severa de zinc incluyen dermatitis bulosa-pustular, diarreas crónicas y severas, alopecia, retraso del crecimiento y desarrollo, retardo de la maduración sexual, hepatoesplenomegalia, depresión del sistema inmune, disturbios mentales, infecciones recurrentes, anorexia, ceguera nocturna, defectos de cicatrización, alteraciones en la sensación del gusto y trastornos de la conducta. Estos signos se han observado en pacientes con acrodermatitis enteropática, pacientes con problemas de malabsorción de zinc, pacientes que reciben nutrición parenteral total sin zinc y pacientes con tratamientos de penicilinas. Esta condición puede ser fatal si no es tratada adecuadamente.^{1,4,5}

El retardo en el crecimiento, el hipogonadismo en adolescentes, cambios en la piel, disminución del apetito, letargia mental, ceguera nocturna, retraso en la cicatrización de heridas, disfunción en la inmunidad mediada por células y cambios anormales neurosensoriales son usualmente manifestaciones de la deficiencia moderada de zinc.^{1,4,5}

El diagnóstico de la deficiencia leve de zinc en el hombre es difícil, ya que produce muchos síntomas clínicos inespecíficos, atribuibles a otros procesos o estados del organismo. Estudios recientes han mostrado que una deficiencia leve o marginal de zinc en humanos está caracterizada por cambios neurosensoriales, oligospermia y disminución de testosterona en suero de hombres; hiperamonemia, disminución de la actividad de la timulina sérica, disminución de la producción de la interleucina 2 (IL-2), disminución

de la actividad de las células *natural killer* (NK), alteraciones en la subpoblación de células T, daño en las funciones neuropsicológicas y disminución en la aclaramiento del etanol. Todas estas manifestaciones son corregidas con una suplementación de zinc.^{1,4,5}

Propiedades antioxidantes del zinc

Se han reportado en la literatura las propiedades antioxidantes de este metal que no participa en las reacciones de oxidación-reducción celulares. La deficiencia de zinc ha sido asociada con altos niveles de daño oxidativo en tejidos que incluyen la oxidación a lípidos, proteínas y ADN. Los efectos de este metal como antioxidante fueron propuestos, por primera vez, a finales de la década de los 80 y comprende 2 mecanismos diferentes:^{6,7}

- La protección de los grupos sulfhidrilos de las proteínas y las enzimas contra el ataque de especies reactivas de oxígeno (ejemplo: dihidro orotasa, alanil ARNt sintetasa, ARNt sintetasa clase I, farnesiltransferasa, proteínas del ADN unidas a zinc, entre otras).
- Reducción de la formación de radical hidroxilo (OH^\bullet) a partir de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a través de la prevención de la formación de radicales libres o como antagonista de metales de transición como el hierro (Fe) y el cobre (Cu).

Estudios más recientes han reportado nuevas evidencias de las propiedades antioxidantes de este elemento. Las NADPH oxidasas son un grupo de enzimas asociadas a la membrana plasmática que producen radical anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) a partir del oxígeno molecular mediante la cesión de electrones procedentes del NADPH; además ha sido referido como un inhibidor de esta enzima.^{6,9}

Por otra parte, se conoce que la enzima superóxido dismutasa citosólica (SOD) que cataliza la dismutación de $\text{O}_2^{\bullet-}$ a H_2O_2 , es dependiente de cobre y zinc.¹⁰

También se ha descrito que induce la producción de metalotioneínas (MT), que son proteínas ricas en cisteínas y excelentes secuestradoras de especies reactivas del oxígeno (ERO). Se ha propuesto que la síntesis de metalotioneínas representa la conexión entre el zinc celular y el estado redox de las células. Bajo condiciones de alto estrés oxidativo, cambios en el estado redox celular resulta en liberación de zinc de las metalotioneínas como resultado de un intercambio sulfuro/disulfuro.¹¹⁻¹³

Por otra parte, se ha reportado que este elemento compete tanto con el hierro como con el cobre por la

fijación a la membrana celular y disminuye así la producción de este radical. Además estabiliza la estructura de las membranas y protege contra la depleción de la vitamina E.^{14,15}

Este microelemento ha mostrado también un efecto cardioprotector significativo por inhibición de isoproterenol inducido por daño oxidativo cardíaco, así como disminución de ERO en el daño por isquemia/reperfusión.⁶

El papel del zinc está vinculado muy estrechamente al sistema inmune. Tiene un papel central en el sistema inmunológico, modulando la susceptibilidad a las infecciones. Es importante para el desarrollo normal y la función de los neutrófilos y las células *natural killer* (NK). Influye también en ciertas funciones de linfocitos T, como la activación, la producción de citocinas Th1, en el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos, especialmente IgG. Influye además en la actividad de los macrófagos, es un regulador de la apoptosis de linfocitos y tiene actividad antioxidante.¹⁶

Estudios recientes plantean que el zinc regula negativamente la expresión genética de citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e interleucina 1 β (IL-1 β , conocidos generadores de ERO, pudiendo ser este un mecanismo adicional por el cual este elemento puede estar funcionando como un regulador del estado redox celular en el organismo humano.⁷

Estrés oxidativo en la diabetes y sus complicaciones

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica debida a un defecto, absoluto o relativo, de la producción y/o liberación de insulina efectiva que conduce a una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y lípidos, lo cual se traduce en un aumento de las concentraciones de glucosa en sangre y orina, y en las concentraciones de lípidos en sangre. La enfermedad está asociada a factores genéticos e inmunológicos que interactúan con factores ambientales. La hiperglicemia persistente desencadena las alteraciones orgánicas más precoces de la DM, las angiopatías diabéticas: micro y/o macrovasculares que en ocasiones determinan el cuadro clínico y son responsables directas de las complicaciones crónicas, y frecuentemente letales e invalidantes, que suelen presentar estos pacientes. Entre éstas se destacan las alteraciones progresivas de los capilares renales y de la retina, las lesiones de los nervios periféricos y la ateros-

clerosis acelerada al nivel de las arterias cerebrales, coronarias y de los miembros inferiores, la alteración neuromuscular con atrofia muscular importante y una disminución de la resistencia a la infección.^{17,18}

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron una nueva clasificación de la DM, la cual establece cuatro grandes grupos:

Grupo 1: DM tipo 1 (DM dependiente de insulina) autoinmune e idiopática.

Grupo 2: DM tipo 2 (DM no dependiente de insulina).

Grupo 3: DM específica; como defectos genéticos, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías e infecciones

Grupo 4: DM gestacional: intolerancia a la glucosa durante el embarazo.

Esta enfermedad constituye un grave problema de salud a nivel mundial por su alta prevalencia y por las complicaciones que se derivan de la misma. Actualmente, la diabetes afecta entre un 10 y 15% de la población adulta de América Latina y el Caribe. Cada año más de 3.2 millones de personas mueren a nivel mundial a causa de la enfermedad y su frecuencia está aumentando rápidamente, especialmente en los países subdesarrollados. Se estima que para el 2030 habrá 300 millones de pacientes diabéticos y de ellos el 70% esté en los países más pobres.¹⁹

Por otra parte, la incidencia de enfermedades cardíacas e infarto es de 2 a 4 veces más alta en los diabéticos y la enfermedad es responsable del 40% de las enfermedades renales terminales y de ceguera. Estos pacientes tienen entre un 15 a 40% de riesgo de amputación de miembros inferiores, disminuyendo su calidad de vida.¹⁹

Se ha observado a nivel experimental la incidencia de las especies reactivas del oxígeno en la disfunción de las células β pancreáticas y en las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes mellitus.²⁰⁻²³

La producción de ERO en el organismo es parte del metabolismo biológico normal y es además un fenómeno necesario para el adecuado funcionamiento de una serie de procesos vitales (respuesta inmune, tono vascular, apoptosis, angiogénesis, entre otros).²⁴ Pero el incremento no controlado de estos mediadores redox está muy estrechamente vinculado a la patogenia de una amplia variedad de enfermedades, así como al envejecimiento.²²⁻²⁷

La DM está considerada dentro del grupo de los estados fisiopatológicos asociados al estrés oxidativo, desde que fue reportado en pacientes diabéticos un incremen-

to en las concentraciones plasmáticas de productos reactivos con el ácido tiobarbitúrico (PRATB, TBARS en inglés), los cuales dan una medida de la peroxidación lipídica.²⁸⁻³³ La hiperglicemia induce procesos de sobreproducción de $O_2^{\bullet-}$ por la cadena de transporte mitocondrial. Además se ha visto una disminución de las defensas antioxidantes que involucran a la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa (CAT) con la disminución simultánea de las concentraciones de vitamina C en leucocitos y una disminución en la capacidad secuestradora de radicales en plasma.³⁰⁻³³

En particular, para el desarrollo de las complicaciones vasculares que se presentan en la enfermedad se han referido 4 mecanismos bioquímicos que contribuyen al estrés oxidativo.³³ Éstos son:

- Incremento en la vía del poliol
- Aumento en la formación de productos terminales de la glicosilación avanzada (PTGA, AGE en inglés).
- Activación de isoformas de la proteína cinasa C.
- Incremento en la vía de las hexosaminas.

La vía del poliol

Es una ruta de gran trascendencia en las complicaciones diabéticas. El metabolismo de la glucosa por esta vía consta de dos reacciones, donde la glucosa se reduce a sorbitol, reacción catalizada por la aldosa reductasa, enzima que marca el paso de la velocidad limitante de la ruta y que constituye una de las dianas terapéuticas más intensamente investigadas en la actualidad, en la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento de las complicaciones diabéticas.³³⁻³⁶

Productos terminales de la glicosilación avanzada (PTGA)

Los PTGA se forman a través de una compleja cascada de reacciones de deshidratación, condensación, fragmentación, oxidación y ciclización, obteniendo una mezcla de compuestos heterocíclicos que contienen un oxígeno enlazado al nitrógeno de la proteína. En la actualidad se reconoce que la hiperglicemia intracelular es el evento primario, tanto para la formación de PTGA intra o extracelular.³³

Los principales mecanismos por los cuales los PTGA pueden causar daños patológicos son:³³

- Rápida formación de PTGA intracelular por glucosa, fructosa y otros metabolitos intermediarios de diferentes rutas, rindiendo proteínas intracelulares modificadas, con alteraciones funcionales.

- Modificación de los componentes de la matriz extracelular, por precursores de PTGA, ocasionando interacciones anormales con otros componentes de la matriz y con receptores proteicos de la matriz (integrinas).
- Modificación de proteínas plasmáticas que se unen a receptores con PTGA en células endoteliales, mesangiales o macrófagos, induciendo producción de ERO y activando el factor nuclear κ B (NF- κ B) que origina modificaciones patológicas en la expresión genética.

Activación de la proteína cinasa C (PKC)

La hiperglicemia puede activar además PKC como consecuencia de la unión de PTGA a su receptor o activación de la ruta del poliol, probablemente por el incremento de ERO.³³ Estudios recientes han demostrado que múltiples parámetros, en el metabolismo vascular y funcional, son alterados por la actividad de la PKC inducido por hiperglicemia:³³

- Disminución de la óxido nítrico sintetasa (NOS) endotelial (disminuye la producción de NO) e incremento de endotelina 1, lo cual conduce a anormalidades en el flujo sanguíneo.
- Induce la expresión del factor promotor de la permeabilidad (UEGF) en células del músculo liso, trayendo aparejado el incremento de la permeabilidad vascular y la angiogénesis.
- Induce expresión de factor de crecimiento tisular β 1 (TGF- β 1) el cual incrementa la producción de proteínas como fibronectina y colágeno tipo IV, propiciando la acumulación de proteínas en la matriz microvascular y por lo tanto oclusión vascular.
- Sobreexpresión del factor inhibidor de la fibrinólisis (PAI-1), activación de NF- κ B y regulación de la activación de varias enzimas NADPH dependientes asociadas a membranas, conduciendo al desencadenamiento de múltiples efectos.

Activación de la ruta de las hexosaminas

La elevación de las concentraciones de glucosa intracelular modifica el funcionamiento de la ruta de las hexosaminas. En esta ruta, la fructosa 6-fosfato es derivada de la glicólisis hacia la producción de sustratos para las reacciones que requieren UDP-N-acetilglucosamina, como la síntesis de glicoproteínas. A consecuencia de la activación excesiva de esta ruta se producen incrementos en la transcripción de TGF α , TGF β 1 y PAI-1.³⁷ Es por lo anterior que la hiperacti-

vación de la ruta de las hexosaminas por hiperglicemia conduce a modificaciones en la expresión génica y a la expresión de proteínas que, en conjunto, contribuyen a la patogénesis de las complicaciones del diabético.

Se ha demostrado recientemente que el estrés oxidativo, originado por los diferentes mecanismos bioquímicos propuestos, está profundamente influenciado por la producción de $O_2^{\bullet-}$ mitocondrial, evidenciado por un conjunto de resultados experimentales:³³

- La hiperglicemia incrementa el gradiente de protones mitocondrial, dando como resultado una sobreproducción de donadores de electrones (e-) por el ciclo de los ácidos tricarbónicos. Esto causa un incremento marcado en la producción de $O_2^{\bullet-}$ por las células endoteliales.
- La sobreexpresión de la SOD dependiente de manganeso (Mn) (MnSOD) inhabilitó la señal generada por las ERO.
- La sobreexpresión de la proteína desacoplante-1 (UCP-1) colapsó el gradiente electroquímico protónico previniendo la inducción de ERO por la hiperglicemia.
- La inhibición, por MnSOD ó UCP-1 sobre la sobreproducción de $O_2^{\bullet-}$ mitocondrial, inducido por la hiperglicemia, previno completamente el incremento en la vía del poliol, el aumento en la formación de PTGA, la activación de PKC y el incremento ruta de las hexosaminas en las células endoteliales.²⁸

Mecanismos celulares del zinc vinculados a la diabetes

Existen diversas evidencias que vinculan al zinc y a su metabolismo en la aparición y/o progresión de enfermedades crónicas, entre ellas la DM.³⁸⁻⁴⁴

En los últimos años se ha continuado el estudio del balance redox en la fisiopatología de la DM. Particularmente son numerosos los trabajos relacionados con el papel del zinc y las metalotioneínas en la fisiopatología de la misma y sus complicaciones vasculares.

El zinc es abundante a través de todo el páncreas y está involucrado en la función exocrina y endocrina del mismo. Es un importante componente del jugo pancreático aunque se encuentra más concentrado en los islotes endocrinos, específicamente en las vesículas secretoras de las células β donde tiene un importante papel fisiológico en la función de la insulina.^{1,12,13} Entre ellas están:

1. La formación de los cristales hexaméricos de la insulina, que son almacenados en las células β y liberados en el sistema venoso portal en el momento de la degranulación de las células β .
 2. La proporción de zinc dentro de los cristales de la insulina determina la estructura ternaria y las propiedades antigénicas de la misma y su capacidad de unión a su receptor.
 3. Está involucrado en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos dependiente de insulina y su quelación es capaz de inducir diabetes.
 4. Incrementa el contenido del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1).
 5. Es un importante factor en la prevención de la muerte celular. Puede inhibir la activación de la caspasa 3 previniendo la muerte celular iniciada por la vía Fas/FasL o por la vía mitocondrial del citocromo c.
- Los niveles séricos de Zn en pacientes diabéticos tipo 1 son significativamente menores que en controles sanos.¹²
 - La deficiencia de Zn parece disminuir la habilidad del páncreas de responder a la glucosa y conlleva eventualmente a un daño de los islotes.¹²
 - Una sobreexpresión del receptor ZnT8, característico de las células del páncreas, en células INS-1E (línea celular secretora de insulina) conlleva a un aumento del contenido intracelular de Zn y un aumento de la secreción de insulina.^{39,46,47}
 - Los iones Zn tienen efectos insulinomiméticos y uno de sus blancos es la enzima tirosina fosfatasa 1B, reguladora del estado de fosforilación del receptor de la insulina. Estudios recientes sugieren que la deficiencia local de Zn influye en la resistencia a la insulina por activación de vías de estrés oxidativo que provocan la pérdida del control de la tirosina fosfatasa 1B.⁴⁸

Cambios en los niveles intracelulares de zinc libre pueden ocurrir en respuesta a estímulos externos como el incremento de la concentración de glucosa y frente a un estrés oxidativo.^{12,13,44} Su homeostasis está propuesta como un factor clave en la aparición y/o progresión de la DM, observado por numerosos ejemplos en modelos animales y en estudios clínicos con pacientes diabéticos. Yang y Cherian en 1994 fueron los primeros en mostrar que el pre-tratamiento con Zn previene parcialmente la hiperglicemia y protege a los ratones contra la inducción química de diabetes.^{12,13,44} En 1998, Ohly y cols. encontraron que la inyección de Zn intraperitoneal previno la diabetes inducida por dosis bajas múltiples de estreptozotocina (SPZ) en los ratones y mostró que un tratamiento con agua de beber enriquecida con zinc aumentó la expresión del ARNm de la proinsulina en células pancreáticas aisladas y redujo los niveles de glucosa y lípidos en plasma.¹²

Recientemente otras evidencias experimentales han demostrado que este metal:

- Induce la síntesis de MT en las células vasculares previniendo los efectos tóxicos del Cu y Fe sobre el endotelio celular y protege indirectamente al corazón contra la disfunción vascular como la hipertensión y la aterosclerosis.^{12,44}
- La suplementación de Zn a pacientes diabéticos tipo 2 provee una capacidad antioxidante total, control de la respuesta inmune y la glicemia.¹²
- El Zn tiene un efecto estimulador potente sobre la lipogénesis, disminuye el colesterol y restablece la presión arterial.^{44,45}

CONCLUSIONES

Finalmente, todas estas evidencias revelan que muchos mecanismos están involucrados en este proceso, pero el estrés oxidativo parece ser el mecanismo unificador y el responsable del desarrollo, tanto de la diabetes como de sus complicaciones. Todos los estudios preclínicos y clínicos demuestran que la suplementación con zinc es efectiva para prevenir o aminorar la diabetes tipo 1 y 2, tanto por mecanismos antioxidantes del Zn solo, como inductor de MT o ambos. No obstante, aún es necesario profundizar en estos mecanismos y determinar si el Zn puede tener funciones tipo insulina, así como realizar estudios clínicos de seguridad y eficacia antes de recomendar un tratamiento con zinc en la diabetes.

REFERENCIAS

1. Walsh T, Sandstead H, Prasad AS, Newberne P, Fraker PJ. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect.* 1994; 102(Suppl 2): 5-46.
2. Kambea T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M. Overview of mammalian zinc transporters. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61: 49-68.
3. Fischer CW, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24: 255-75.
4. Prasad AS. Recognition of zinc-deficiency syndrome. *Nutrition.* 2001; 17: 67-9.
5. Hambidge KM, Krebs N. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr.* 2007; 137: 1101-5.
6. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005; 12: 1161-208.
7. Prasad AS, Bin B, Beck FW, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med.* 2004; 37: 1182-90.

8. Yousef MI, Hendy HAE, Demerdash FM, Elagamy E. Dietary zinc deficiency induced-changes in the activity of enzymes and the levels of free radicals, lipids and protein electrophoretic behaviour in growing rats. *Toxicology*. 2002; 14: 223-34.
9. Kroncke KD. Cellular stress and intracellular zinc dyshomeostasis. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 463: 183-7.
10. Davis CD, Klevay LM, Milne DB, Nielsen FH. Extracellular superoxide dismutase activity: a promising indicator of zinc status in humans. *FASEB J*. 1998; 12: A346.
11. Cousins R. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Phys Rev*. 1985; 65: 238-309.
12. Islam MS, Loots du T. *Diabetes, metallothionein, and zinc interactions: a review Biofactors*. 2007; 29: 203-12.
13. Li X, Cai L, Feng W. Diabetes and metallothionein. *Mini Rev Med Chem*. 2007; 7: 761-8.
14. Bray T, Bettger W. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 1990; 8: 281-91.
15. Noh S, Koo S. Feeding of a marginally low level of dietary zinc lowers the concentration of α -tocopherol (α -P) in selected organs. *FASEB J*. 1998; 12: A217.
16. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68(Suppl): 447S-463S.
17. Stein JH. Medicina interna. *Ciudad de La Habana: Revoluciónaria*. 1988; Tomo II (II): 2321-2, 2077-8.
18. Kruston L. *Endocrinology and diabetes*. New York: Grune and Stratton; 1975.
19. Organización Mundial de la Salud. Informes y estadísticas de Salud. 2006-2008. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2007/es/index.html>
20. Knight JA. Diseases related to oxygen-derived free radicals. *Ann Clin Lab Sci*. 1995; 25: 111-21.
21. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ Health Persp*. 1994; 102(Suppl. 10): 5-12.
22. Favier A. Oxidative stress in human diseases. *Ann Pharm Fr*. 2006; 64: 390-6.
23. Sinclair AJ, Luncie J. Free radicals, oxidative stress and diabetes mellitus. In: *Immunopharmacology of free radical species*. D Wingard PG. [Eds] Ciudad: Academic Press; 1995. p. 183-98.
24. Wulf D. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002; 82: 47-95.
25. Jarjour N, Callhough WJ. Enhanced production of oxygen radicals in asthma. *J Lab Clin Med*. 1994; 123: 131-6.
26. Maxwell SR. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs*. 1995; 49: 345-61.
27. León OS, Menéndez S, Merino N. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Mediators Inflamm*. 1998; 7: 289-94.
28. Coppola L. Influence of ozone on hemoglobin oxygen affinity in type 2 diabetic patients with peripheral vascular disease: *in vitro* studies. *Diabetes Metabol*. 1995; 21: 252-5.
29. Sadaivudu B, Sasikala M, Sailaja V, Reddy S. Serum malondialdehyde, insulin, glucose and lipid profile in hypertension. *Med Sci Res*. 1997; 25: 631-3.
30. Rakesh K, Jawahar K, Subrahmanyam V M, Kailash P. Lipid peroxidation and activity of antioxidant enzymes in diabetic rats. *Mol Cell Biochem*. 1995; 15: 113-9.
31. Ceriello A. Acute hyperglycemia and oxidative stress generation. *Diabet Med*. 1997; 14 (Suppl. 3): S45-49.
32. Ceriello A, Mercuri F, Quagliano L, Assaloni R, Motz E. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia*. 2001; 44: 834-8.
33. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001; 44: 813-20.
34. Bruno G, Constantino L, Curinga C. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-aryldene-2,4-thiazolidinediones. *Bioorg Med Chem*. 2002; 10: 1077-84.
35. Rastelli G, Ferrari AM, Constantino L. Discovery of new inhibitors of aldose reductase from molecular docking and database screening. *Bioorg Med Chem*. 2002; 10: 1437-50.
36. Iwata Y, Naito S, Itai A, Miyamoto S. Protein structure-based de novo design and synthesis of aldose reductase inhibitors. *Drug Des Discov*. 2001; 17: 349-59.
37. Chen YQ. Sp1 sites mediated activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose to vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 1998; 273: 8225-31.
38. Duzguner V, Kay S. Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabbits. *Free Radic Biol Med*. 2007; 42: 1481-6.
39. Devirgiliis C, Zalewski PD, Perozzi G, Murgia C. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. *Mutat Res*. 2007; 622: 84-93.
40. Prasad AS. Zinc deficiency in patients with sickle cell disease. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 181-2.
41. Bhatnagar S. Effects of zinc supplementation on child mortality. *Lancet*. 2007; 369: 885-6.
42. Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, Cardozo LJ. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85: 837-44.
43. Franklin RB, Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch Biochem Biophys*. 2007; 463: 211-7.
44. Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its prevention by metallothionein: experimental evidence, possible mechanisms and clinical implications. *Curr Med Chem*. 2007; 14: 2193-203.
45. Partida-Hernández G, Arreola F, Fenton B, Cabeza M, Román-Ramos R, Revilla-Monsalve MC. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients. *Biomed Pharmacother*. 2006; 60: 161-8.
46. Chimienti F, Devergnas S, Favier A, Seve M. Identification and cloning of a beta-cell-specific zinc transporter, ZnT-8, localized into insulin secretory granules. *Diabetes*. 2004; 53: 2330-7.
47. Chimienti F, Devergnas S, Pattou F, Schuit F, Garcia-Cuenca R, Vandewalle B, et al. *In vivo* expression and functional characterization of the zinc transporter ZnT8 in glucose-induced insulin secretion. *J Cell Sci*. 2006; 119: 4199-206.
48. Haase H, Maret W. Protein tyrosine phosphatases as targets of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidants. *Biomaterials*. 2005; 18: 333-8.