

ESTADO NUTRICIONAL DE ZINC EN UNA SERIE DE PACIENTES CON ENFERMEDADES CRÓNICAS

Marlene F. Escobedo Monge¹, José Manuel Marugán de Miguelsanz², Enrique Barrado³

¹ Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Avenida Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid; amescobedo@msn.com

² Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid; Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Clínico Universitario of Valladolid, Avenida Ramón y Cajal, 7, 47005 Valladolid; jmmarugan@telefonica.net

³ Departamento de Química Analítica, Facultad de Ciencias, Universidad de Valladolid, Campus Miguel Delibes, Calle Paseo de Belén, 7, 47011 Valladolid; ebarrado@qa.uva.es

RESUMEN

Dado que el zinc es un elemento esencial para todas las formas de vida, se realizó un estudio transversal con el objetivo de investigar el estado nutricional de zinc en una serie de pacientes infanto-juveniles con enfermedades crónicas de diferente etiología. Se evaluó el porcentaje de niños menores de cinco años con retraso de crecimiento (RC), la prevalencia de casos con hipozincemia y con deficiente ingesta de zinc. El 22% de niños menores de 5 años tuvo RC, el 62% deficiencia dietética de zinc y el 8% hipozincemia. Por lo tanto, el 65% de la serie presenta alto riesgo de deficiencia de zinc.

INTRODUCCION

El zinc es un micronutriente esencial para todas las formas de vida y su deficiencia afecta el normal crecimiento y desarrollo del ser humano [1]. Durante el desarrollo del niño hacia el estado adulto, la carencia de zinc se observa en la prolongación de infecciones tan prevalentes como son la diarrea [2], la neumonía [3] y la malaria [4], en países en desarrollo. Asimismo, en países desarrollados la prevalencia de déficit de zinc también aparece en poblaciones con ingesta deficitaria de zinc [5] y/o con algún tipo de enfermedad crónica, en donde el déficit de zinc es el resultado de una homeostasis inadecuada. En esos casos, las pérdidas (tegumentaria, renal, digestivas, etc.) no han podido ser equilibradas por la ingesta (dieta deficitaria o no, con alto contenido de fitatos o de otros elementos que ligan el zinc y que disminuyen su absorción a nivel intestinal) y por los mecanismos de la homeostasis del zinc [6].

Los que han trabajado en este tema dicen que es un micronutriente difícil de valorar pues no existe un biomarcador sensible y específico para el diagnóstico individual del déficit de zinc [7]. Especialmente en los casos de déficit marginal de zinc, en los que a pesar de una clínica compatible –no patognomónica– con hipozincemia los niveles en sangre son normales. Sin embargo, el uso de la concentración sérica del zinc –obtenido a través de métodos como la espectrofotometría de absorción atómica– permite su estimación en poblaciones en riesgo de deficiencia de zinc, en los que se ha establecido previamente un punto de corte por edad y sexo [8].

La investigación del estado de zinc se ha centrado primordialmente en poblaciones infantiles de países en vías de desarrollo, con enfermedades infectocontagiosas

agudas (diarrea, neumonía, malaria...), con desnutrición aguda o crónica secundaria a ellas y/o al bajo nivel sanitario, déficit de recursos alimentarios, bajos ingresos, etc. [9]. Otros grupos de estudio de interés han sido los pacientes con algún tipo de enfermedad crónica como la insuficiencia renal terminal (IRT), la diabetes mellitus (DM), la anemia de células falciformes o la fibrosis quística (FQ), entre otras.

Los estudios del estado de zinc en poblaciones infantojuveniles que padecen algún tipo de enfermedad crónica son escasos a nivel mundial [10], también en España. Además, el desconocimiento parcial del déficit de zinc como un problema de Salud Pública Internacional y Nacional hace necesaria la realización de estudios para comprobar que los niveles de zinc sean los adecuados en nuestra población infantojuvenil, y aún más en aquellos que soportan alguna enfermedad crónica. Por lo tanto, el principal objetivo de este estudio fue investigar el estado nutricional de zinc en una serie de pacientes infanto-juveniles con enfermedades crónicas de diferente etiología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en cien pacientes entre 1 a 31 años, con enfermedades crónicas de diferente etiología; remitidos consecutivamente para su valoración nutricional a la Unidad de Nutrición Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, durante 18 meses. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y el estudio se desarrolló siguiendo la Declaración de Helsinki. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de padecer una enfermedad crónica en control médico, con consentimiento firmado por los padres, tutores y/o pacientes de participar en el estudio. Se excluyeron a todos los pacientes con cuadro infeccioso agudo.

Se realizó una valoración antropométrica del peso y la talla, calculándose el peso para la edad (P/E), la talla para la edad (T/E), el peso para la talla (P/T) y el índice de masa corporal (IMC: peso/talla²), con sus respectivos escore Z. Se determinó la prevalencia de retraso del RC de acuerdo con la T/E en los niños menores de 5 años. Se emplearon como referencias para la tipificación ponderal, de la talla y del IMC, las tablas antropométricas de la Fundación Orbegozo [11]. En el caso del paciente de 31 años, se tomaron como referencia valores de los

pacientes de 25 años según sexo. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al sexo, grupo de edad por desarrollo sexual según la clasificación de Tanner, el diagnóstico de patología de base y estado de nutrición por IMC.

Para la determinación del zinc sérico, se tomaron dos muestras de sangre (tubos de polipropileno lavados previamente con ácido). Ambas muestras de 3 mililitros se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 minutos y se transportaron refrigeradas. La primera al Laboratorio de Técnicas Instrumentales del departamento de Química de la Universidad de Valladolid empleando un espectrofotómetro Philips modelo "PU9400" [Scientific, Cambridge, UK] de llama de aire acetileno. La segunda al laboratorio del hospital, donde además de evaluar el perfil lipídico (triglicéridos, colesterol, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y el coeficiente LDL/HDL), se evaluó la concentración sérica de zinc (CSZ) en $\mu\text{g/dL}$, según las especificaciones de dicho laboratorio. Se comparó la exactitud y precisión del método Colorimétrico respecto al método de espectrofotometría de absorción atómica de llama (EAA), considerado de referencia.

Empleando una encuesta dietética prospectiva de 72 horas (incluyendo uno de los días de fin de semana), se estableció la ingesta dietética de zinc (mg/día) y el consumo de energía (kilocalorías/día), y en ambos, el porcentaje de la ingesta dietética de referencia (%IDR), mediante el programa informático de Alimentación y Salud de Mataix [12]. Se consideró un bajo consumo una ingesta $<80\%$ IDR y elevado $>120\%$ IDR.

Se evaluó el estado nutricional del zinc y su estado marginal, empleando los tres indicadores recomendados por la WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG [Organización Mundial de la Salud (WHO), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la Organización Internacional de Energía Atómica (IAEA) y el Grupo Consultivo Internacional de Nutrición en Zinc (IZiNCG)] [13]. Es decir, una prevalencia $>20\%$ de RC ($>-2\text{DE}$: desviación estándar) en los niños menores de 5 años, $>25\%$ de deficiencia dietética de zinc (DDZ: $<80\%$ IDR), y $>20\%$ de deficiencia sérica de zinc o hipozincemia ($<70 \mu\text{g/dL}$). El estado marginal o subclínico de zinc se definió como un estado deficitario de zinc sin signos clínicos patognomónicos y con una CSZ aceptable (valores normales) en pacientes con DDZ [14].

En el análisis estadístico, se obtuvieron las medidas de tendencia central, de posición y dispersión; los intervalos de confianza a un 95% (IC95%) y la DE. Las correlaciones se calcularon por la prueba de Pearson. Se aplicó la *t* de Student y el ANOVA de un factor para establecer las diferencias significativas entre las medias, entre dos o más grupos, respectivamente. Los datos categóricos se evaluaron por la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson y por la prueba exacta de Fisher (PEF). Se calcularon la razón de posibilidades (Odds-ratio) y sus respectivos IC95%. Un Odds Ratio fue significativo, cuando el valor de "1" no se incluía en el IC95%. Los análisis se realizaron utilizando un IBM SPSS versión 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Un *p*-valor <0.05 se consideró significativo.

RESULTADOS

Este estudio transversal se realizó en diez grupos de pacientes infanto-juveniles con enfermedad crónica clasificados de la siguiente manera: obesidad, FQ, desnutrición de causa no filiada (IMC $\leq -1.65\text{DE}$), enfermedades sindrómicas, encefalopatías, enfermedad renal, hiperlipidemia, diabetes mellitus tipo I, trastornos del comportamiento alimentario y enfermedades varias. Este último es una amalgama de diagnósticos con menor número de casos. La edad media fue de 11 ± 6 años (57% mujeres), rango entre 1 a 31 años de edad (49% niños, 41% adolescentes y 10% adultos). Aunque las medias de los escore Z de los indicadores P/E, P/T, T/E, e IMC fueron normales, el 31% presentaban desnutrición, el 4% sobrepeso, el 22% obesidad y el 43% eran eutróficos.

Evaluación antropométrica

La media de la T/E ($-1.28 \pm 1.03 \text{ cm}$) fue normal, pero el 22% (4/18 casos) de los niños menores de cinco años, presentó RC. Además, el 55.6% de los pacientes de <5 años (10/18 casos) también mostraban bajo peso. En los cuatro niños con RC y bajo peso se observó una relación significativa ($\chi^2, p = 0.000$). En los pacientes mayores de cinco años un 13% (11/82 casos) tenían RC.

Análisis de la dieta

En el 58% de nuestra serie, la dieta fue preferentemente normocalórica, en contraste con el 26% de las dietas hipo y el 16% de las dietas hipercalóricas. El consumo medio de hidratos de carbono respecto al recomendado fue deficiente en el 91% de la serie. El 78% presentaba una dieta hipergrasa y el 76% una dieta hiperproteica. El 84% presentaba una ingesta alta de grasas saturadas, el 87% un bajo consumo de grasas polinsaturadas y el 45% una ingesta pobre en fibra. La ingesta media en las vitaminas A, B6, C, D y E, y de calcio, magnesio, hierro, zinc y yodo, fue deficiente.

La ingesta media de zinc en nuestra serie de $11 \pm 5 \text{ mg/día}$ (CI95% 10-12 mg/día) o de $73 \pm 35\%$ IDR (CI95% 66-80%IDR), con un mínimo del 3 mg/día (15.3%IDR) y un máximo de 34 mg/día (226.9%IDR), fue deficiente. El consumo de energía de 1968 Kcal/día (CI95% 1848 - 2088 Kcal/día) o de 98%IDR (CI95% 92-103%IDR), con un mínimo de consumo de 595 Kcal (28%IDR) y un máximo de 3410 (201%IDR), fue adecuado. Aunque las mujeres (76%IDR) revelaron una ingesta dietética de zinc mayor que los varones (70.4%IDR), esta diferencia no fue significativa. El grupo de edad entre los 17 a los 19 años, para ambos sexos, fue el único que no presentó deficiente ingesta de zinc. La ingesta media de zinc fue ligeramente menor en los pacientes malnutridos ($10.9 \pm 5.5 \text{ mg/día}$) que en los eutróficos ($11.1 \pm 4.8 \text{ mg/día}$). Sin embargo, fue significativamente menor ($p = 0.003$) en los pacientes con talla baja (8.6 mg/día) que en aquellos con talla normal (11.8 mg/día).

Entre los grupos diagnóstico la ingesta media de zinc fue adecuada únicamente para los pacientes con FQ (97 %IDR), enfermedades varias (87.8 %IDR) y enfermedad renal (85.2 %IDR). En el grupo con diabetes mellitus tipo

I las mujeres revelaron una ingesta dietética de zinc significativamente menor que los varones ($p = 0.001$). En relación con el IMC, el grupo con sobrepeso presentó la menor ingesta energética (65.1%IDR) con respecto a los pacientes desnutridos (95.4%IDR, $p = 0.016$), eutróficos (106.6%IDR, $p = 0.010$) y obesos (89.5%IDR, $p = 0.000$). También hubo diferencia significativa entre los pacientes eutróficos y obesos ($p = 0.024$). No hubo diferencias significativas en el consumo de energía con respecto al P/E ni T/E en toda la serie, ni en los menores de 5 años con RC con respecto a los pacientes con talla normal de la misma edad. Igualmente se observó diferencia significativa en el consumo energético entre sexos, siendo significativamente mayor en los varones en el grupo con desnutrición ($p = 0.025$), enfermedades sindrómicas ($p = 0.025$), encefalopatías ($p = 0.025$) y diabetes mellitus tipo I ($p = 0.025$). En cambio, fue significativamente mayor en las mujeres del grupo con trastorno del comportamiento alimentario ($p = 0.031$). En nuestra serie el 62% (61/98 casos) de los pacientes presentó DDZ, y sólo el 6% tuvo un consumo mayor del 120%IDR. En cambio, el 25.5% de los casos tuvo un bajo consumo de energía y el 16.3% un consumo alto. El 36% (35/98 casos) de los pacientes malnutridos presentaba DDZ y el 18% (18/98 casos) bajo consumo energético. El 71% (12/17 casos) de los niños menores de 5 años presentó DDZ. El 22% (4/18 casos) de los estos niños con RC presento DDZ. En cambio, el 73% (8/11 casos) de los pacientes con talla baja y mayores de 5 años presentó DDZ. El total de pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente tuvo a la vez bajo consumo energético y DDZ (χ^2 , $p = 0.014$). Hubo correlación directa y significativa entre la ingesta de zinc y el consumo de energía ($r = 0.35$, $p = 0.000$) (Figura 1). El 33% (20/61 casos) de los pacientes con DDZ presentaban bajo consumo de energía (PEF, $p = 0.027$), observándose que el riesgo de presentar DDZ era 3 veces mayor entre los que presentan consumo deficiente de energía que entre los que no (RR 3.12).

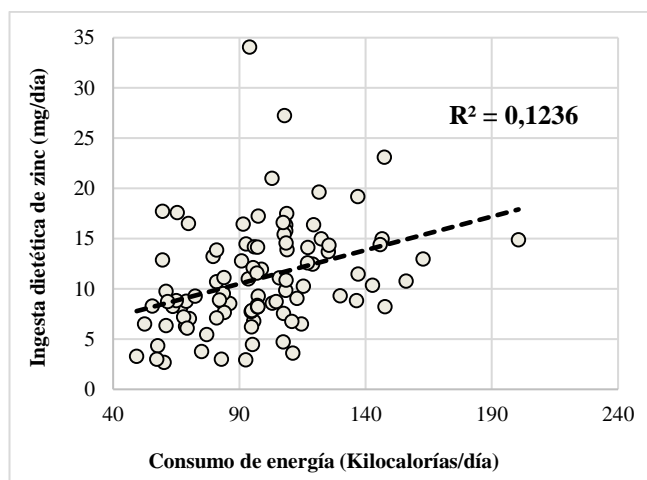


Figura 1. Relación entre la ingesta dietética de zinc y el consumo de energía.

Exactitud y precisión del método EAA

Primero, se obtuvieron los niveles de zinc en $\mu\text{g/dL}$ de los sueros certificados. Segundo, los resultados obtenidos se

comparan con los valores certificados, con el fin de estimar la exactitud, expresada como el porcentaje de recuperación (%R); y la precisión, expresada como la desviación estándar relativa (DER) (Tabla 1).

Tabla 1. Evaluación de la exactitud y precisión del método EAA.

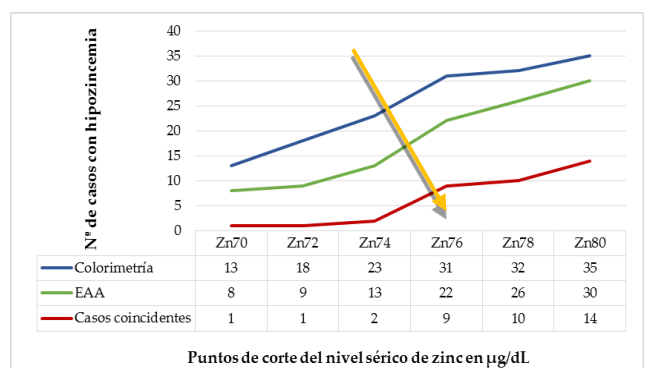
	Zinc obtenido (μdL)	Valores de referencia
Valor Certificado en $\mu\text{g/dL}$	73 ± 10	
$X_{\text{calculado}} \pm \text{DE}$	69.75 ± 10.55	
Porcentaje de recuperación	95.55	80 – 120 %
Desviación estándar relativa	15.12	$\leq 20 \%$

El %R se calculó a partir del cociente entre la media de las réplicas del CRM ($X_{\text{calculado}}$) y los valores certificados solubles en agua regia ($X_{\text{certificado}}$), multiplicado por 100 (ecuación 1). En general, se aceptan como satisfactorios valores entre el 80 y el 120% [15]. La DER se calculó, donde DE es la desviación estándar y X es la media aritmética obtenida tras analizar las distintas réplicas (ecuación 2). En general, se considera que un método presenta una adecuada precisión si la DER es menor o igual al 20% [16,16].

Ecuación 1 $\% R = \frac{X_{\text{calculado}}}{X_{\text{certificado}}} * 100$

Ecuación 2 $\text{DER} (\%) = \frac{\text{DE}}{X} * 100$

Después de la comparación de medias y percentiles de la CSZ con ambas técnicas, se obtuvo una correlación de Pearson no significativa de $p > 0.05$, con un coeficiente de correlación de $R = 0.018$. En la Figura 2, se observa la diferencia en el número de casos con hipozincemia entre ambos métodos.



Abreviaturas: Zn: punto de corte del nivel sérico de zinc en $\mu\text{g/dL}$

Figura 2. Número de casos con hipozincemia por método.

Concentración sérica de zinc

La media del zinc sérico de $86 \pm 13 \mu\text{g/dL}$ (CI95% 89-84 $\mu\text{g/dL}$), con un nivel mínimo de 58 $\mu\text{g/dL}$ y máximo en 122 $\mu\text{g/dL}$, fue normal. Aunque la media del nivel sérico

de zinc en los varones fue mayor (88 µg/dL) que en las mujeres (86 µg/dL), la diferencia no fue significativa. La media CSZ fue normal y mayor de 74 µg/dL para todos los grupos de edad sin diferencia significativa por sexos. No se observó correlación lineal directa significativa entre la concentración media del zinc sérico y la edad en años (Correlación de Pearson=-0.10). Al contrario, la correlación fue negativa y la curva de la concentración media del zinc sérico respecto a la edad fue polinómica con un pico máximo de zinc sérico entre los 7 a 9 años (flecha roja), un nivel mínimo al año y entre los 18 a 20 años (flecha azul); seguida de una tendencia al aumento del nivel sérico de zinc con la edad (Figura 3).

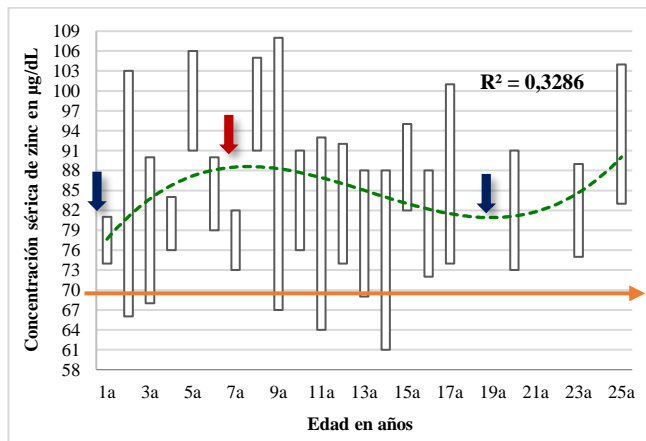


Figura 3. Curva de la concentración media sérica de zinc por edad en años.

La media CSZ en los pacientes malnutridos, aunque normal (84 µg/dL) fue menor que la de los pacientes eutróficos (89 µg/dL), sin diferencia significativa. En contraste, la concentración media del zinc sérico en todos los grupos diagnóstico se encontraba en rangos normales, sin diferencias significativas ($p = 0.641$). Al comparar las medias de la CSZ de cada grupo diagnóstico con la media de la serie (86 µg/dL), se hizo evidente una diferencia significativa con el grupo de enfermedad renal que presentaba la concentración media más baja (78 µg/dL) ($p = 0.011$).

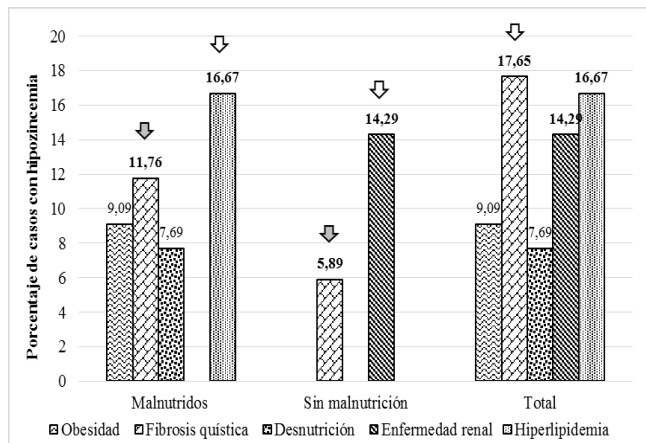


Figura 4. Hipozincemia por estado nutricional y grupo de enfermedad crónica.

El 8% de los pacientes presentó una CSZ por debajo del punto de corte para edad y sexo. Se observó deficiencia de zinc sérico en el 10% de los adultos, en el 10% de los adolescentes y en el 6% de los niños; dos de estos casos con hipozincemia tenían menos de 5 años. Ningún paciente con RC ni bajo peso para la talla presentó hipozincemia. Se observó que el 11% (6/57 casos) de los pacientes con malnutrición presentaban déficit sérico de zinc, en comparación al 5%, casi la mitad de los pacientes eutróficos (2/43 casos), sin asociación significativa. Todos los adolescentes y adultos con hipozincemia presentaron malnutrición. El 17% de los casos con hiperlipidemia del grupo malnutrido, el 14% de los pacientes con enfermedad renal (flechas blancas), así como los pacientes con FQ (12% malnutridos y 6% eutróficos) (flechas grises) se hallaban cerca de la zona de riesgo de deficiencia de zinc (Figura 4).

Entre los pacientes con hipozincemia, el 62% (5/8 casos) mostró bajo consumo energético y DDZ. En cambio, entre los pacientes con normal CSZ, el 36% (20/56 casos) presentaba bajo consumo energético y DDZ (PEF, $p = 0.025$). El riesgo de presentar DDZ era 3 veces mayor entre los que presentan bajo consumo de energía que entre los que no (RR 3.12)

La media en los niveles séricos del perfil lípido entre varones y mujeres no varió significativamente, a excepción del HDL-Colesterol, en donde las mujeres (176.2 ± 39.8 mg/dL) mostraron un valor superior que los varones (162.6 ± 35.7 mg/dL) ($p = 0.003$).

La CSZ se correlacionó positiva y significativamente con el coeficiente LDL/HDL ($r = 0.23$; $p = 0.024$) (Figura 5) y negativamente con el nivel sérico del HDL-Colesterol ($r = -0.24$; $p = 0.020$). En cambio, el consumo energético se correlacionó negativamente con el nivel sérico de colesterol ($r = -0.21$; $p = 0.038$), del LDL-Colesterol ($r = -0.27$; $p = 0.007$) y el coeficiente LDL/HDL ($r = -0.23$; $p = 0.028$). De los ocho pacientes con hipozincemia, sólo un paciente con hiperlipidemia fue el único que presentó riesgo cardiovascular por niveles de colesterol >200 mg/dL y de LDL-Colesterol >115 mg/dL.

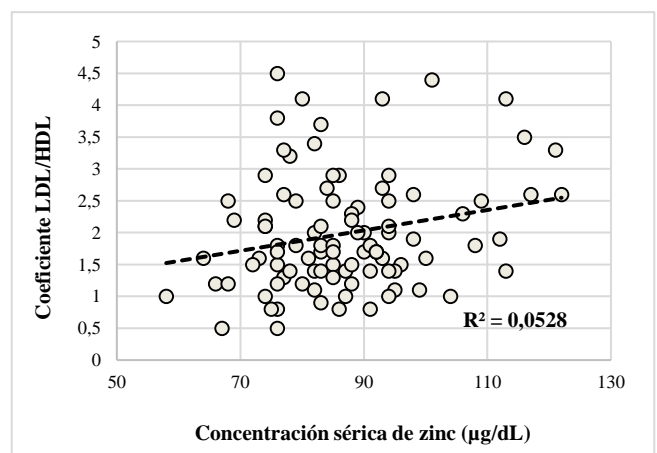


Figura 5. Correlación entre la concentración sérica de zinc y el coeficiente LDL/HDL.

DISCUSION

Con el fin de determinar el estado nutricional de zinc y para identificar los subgrupos específicos con riesgo elevado de un estado deficiente o marginal de zinc se utilizaron los tres indicadores recomendados por el Panel de Expertos en zinc WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG [13,17].

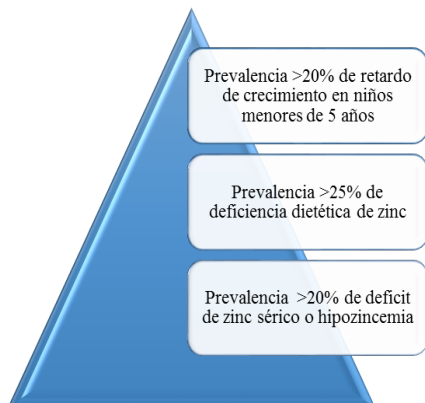


Figura 6. Indicadores recomendados para la valoración del estado nutricional de zinc en una población o grupo poblacional. Modificado de [13,17].

Prevalencia de retraso del crecimiento en los niños menores de 5 años

La población de niños menores de cinco años en nuestra serie fue del 18% y el 22% de estos niños presentó RC (<-2DE T/E). De acuerdo con lo establecido por el Panel de Expertos en zinc [13,17], una prevalencia de RC >20%, es indicativo de un alto riesgo de deficiencia de zinc. Estos resultados contrastan con la prevalencia del 3.4% de RC en España en el 2004 [18]. En nuestra serie, los cuatro pacientes con RC presentaban además bajo peso ($\chi^2, p = 0.000$).

El zinc es considerado un nutriente esencial y juega un papel importante en el crecimiento y desarrollo del ser humano [1]. Asimismo, interactúa con importantes hormonas involucradas en el crecimiento óseo tales como la somatomedina-C, la osteocalcina, la testosterona, las hormonas tiroideas, y la insulina. Al estar íntimamente ligado al metabolismo óseo, el zinc actúa de manera positiva sobre el crecimiento y desarrollo [5], jugando un importante rol en la reticulación y estimulación de la formación y mineralización ósea que reduce la resorción ósea [19]. La concentración de zinc en el hueso es muy alta, alrededor del 30% de la concentración total de zinc, comparada con la de otros tejidos, y se considera un componente esencial en la matriz de calcificación ósea. El zinc también incrementa los efectos de la vitamina D sobre el metabolismo óseo a través de la estimulación de la síntesis del ADN en las células óseas [5].

El enlentecimiento en la línea de crecimiento es uno de los efectos más claramente definidos de la deficiencia crónica de zinc [20]. Aunque la información del balance de zinc en la infancia es limitada, parece ser que el zinc es el factor más importante en las necesidades relacionadas con el depósito de nuevo tejido, ya que por cada kg de masa muscular se necesitan 20 mg de zinc [21]. Por lo

tanto, a una mayor velocidad de crecimiento le corresponderá una mayor retención neta de zinc [22].

Por otro lado, podríamos objetar que las causas del RC en un paciente con enfermedad crónica podrían ser multifactoriales. Es decir, secundarias no solo al estado nutricional (energía, macronutrientes, micronutrientes y factores tóxicos), sino también a otras causas relacionadas con la enfermedad crónica per se, como son el tiempo de evolución, la intensidad y gravedad de la enfermedad de base, la buena o mala respuesta al tratamiento, el estado infeccioso (daño de la mucosa gastrointestinal, efectos e inmunestimulación sistémicos) y de inmunocompetencia (lesión de mucosas del tracto gastrointestinal, respiratorio, tegumentario, etc.), interacción madre-niño (nutrición materna y depósitos al nacer, e interacciones en el comportamiento), además de otras condiciones como la talla baja familiar, etc.

Es decir, aunque el RC lineal utilizado como bioindicador funcional sugiere una ingesta o exposición insuficiente al zinc, el uso de este indicador para establecer el estado deficiente de zinc en una población de niños menores de cinco años con enfermedades de curso crónico podría no ser el más apropiado, debido a que el RC podría ser una condición secundaria a la enfermedad de base y no solo al estado deficiente de zinc.

No obstante, en consonancia con lo expuesto, planteamos que el RC debería considerarse un indicador de riesgo de deficiencia marginal de zinc, estado subclínico cuya única manifestación sería la pobre ganancia en la línea de crecimiento. Además, planteamos que la baja talla debería considerarse como indicador de un estado marginal de zinc no solo en los menores de cinco años con enfermedades de curso crónico, sino en todos los grupos de edad, ya que en nuestra serie hubo un 11.4% de pacientes mayores de cinco años con T/E <-2DE y un 40% de los adultos con talla baja final.

Prevalencia de deficiencia dietética de zinc

En España existen pocos estudios de ingestas dietéticas de zinc en pacientes con enfermedades crónicas, ya sea de carácter global o por enfermedades específicas, motivo por el cual se tomaron como referencias los datos de la ingesta de zinc de la población de España en los años en que se realizó el estudio de investigación (2001-2003), referidos a nivel nacional e internacional [18,23]. En nuestro estudio, la ingesta dietética media de zinc fue de 11 mg/día, lo que se corresponde con el 73 %IDR. Estos valores son inferiores a la ingesta media de zinc de España de 13.4 mg/día (89%), con la que presenta una diferencia significativa ($p < 0.001$) [23]. También fue significativamente menor que el grupo control del estudio NHANES II (178%IDR, $p = 0.000$) [24]. La ingesta dietética media de zinc de nuestra serie, así como la de España, se encuentran ambas por debajo de las IDR (15 mg/día) marcados por los expertos, y por debajo del consumo de zinc en Finlandia (13.7 mg/día), Estados Unidos (13.1 mg/día), República Checa (12.2 mg/día) y Suecia (12 mg/día) [23].

En nuestra serie, el 62% presentó DDZ y el 25% bajo consumo energético. De acuerdo con lo establecido por el

Panel de Expertos en zinc [13,17], como la prevalencia de DDZ en nuestra serie era superior al 25%, entonces nuestros pacientes presentaban un elevado riesgo de deficiencia de zinc [17]. Esta DDZ aumentó al 71% en todos los pacientes menores de cinco años. La prevalencia global estimada DDZ es de 17% [25] (12-66%), con la estimación más alta en África (24%) y en Asia (19%) [26].

La capacidad de mantener un estado adecuado de nutrición en zinc depende de la cantidad y la biodisponibilidad de este en la dieta. Además, la diversificación y la modificación de la dieta pueden aumentar la disponibilidad y uso de alimentos con un alto contenido de zinc absorbible durante todo el año. La ingesta subóptima de zinc de la dieta se reconoce cada vez como un importante problema de salud pública [25]. Basándose en la información respecto a la cantidad de zinc presente en los suministros de comida, se ha estimado que el riesgo de baja ingesta de zinc absorbible y la consecuente deficiencia de zinc afecta entre una tercera a la mitad de la población mundial y la tasa de deficiencia puede aproximarse a 73% en algunas regiones [27].

El bajo consumo energético (25%) encontrado en nuestra serie, es similar al 22% de los investigados por Suliga [28], en los que el consumo de energía resultó ser inferior al 75% de la demanda diaria. Además, se observó una correlación directa y significativa entre la ingesta de zinc y el consumo de energía ($r = 0.35, p = 0.000$) (Figura 1). Al igual que con otros nutrientes, las necesidades de zinc también están asociadas a los aportes de energía. Las dietas occidentales habituales tienen una relación zinc/energía en torno a 2 mg Zn/MJ. Las dietas deficientes en zinc están en torno a 0.7-1 mg Zn/MJ. Una ingesta elevada de energía puede aumentar el riesgo de deficiencia de zinc [29].

De la misma manera, el bajo aporte calórico de las dietas en nuestra serie podría haber contribuido al bajo aporte de zinc. Observamos una correlación directa y significativa entre la ingesta de zinc y el consumo energético ($p < 0.001$). Esto se apoya en los resultados de Wessells y Brown (2012), quienes señalan que cuando el total de energía y el contenido de zinc de los alimentos suministrados aumentaban, la estimación de la prevalencia del riesgo inadecuado de zinc disminuía [25]. La cantidad de proteína en los alimentos se relaciona positivamente con la absorción de zinc. Así, la fracción de absorción de zinc se incrementa en forma lineal con el mayor contenido de proteína de la dieta. La proteína constituye una fuente mayor de aporte de zinc, promoviendo además una mejor disponibilidad de este aporte. Además, el tipo de proteína en la dieta afectará la disponibilidad de la carga ofrecida de zinc. Se ha demostrado que los aminoácidos de la proteína animal se contraponen al conocido efecto inhibitorio de los fitatos en su absorción [29]. Sin embargo, a pesar de que la dieta de nuestra serie en el 76% de los casos fue hiperproteica, esto no aseguró un aporte adecuado de zinc. Esto podría deberse a un aporte de proteínas de baja disponibilidad provenientes de alimentos vegetales, que podrían contener otros constituyentes que pueden afectar la

absorción de zinc, como los fitatos que ejercen un efecto inhibitorio sobre la absorción de zinc [30].

En la actualidad, la información disponible de los balances de alimentos de la FAO indica que el contenido de zinc del suministro nacional de alimentos puede ser inadecuados para mantener los requerimientos de zinc para aproximadamente el 15-20% de la población mundial [18].

Se ha reportado asociación entre suelos deficientes en zinc y la deficiencia de zinc en países en desarrollo. Esto sugiere que la deficiencia de zinc en estos países puede estar ligada a los bajos niveles de zinc en los suelos, lo cual resulta en niveles disminuidos en los cultivos de alimentos básicos y por lo tanto, es responsable de los bajos niveles de zinc en los sistemas alimentarios de estas regiones. A pesar de una deficiencia moderada de zinc en los suelos de España, la deficiencia de zinc en la población española se define en niveles de bajo riesgo [31].

Estudio comparativo entre el método Colorimétrico y la EAA

En primer lugar, en la comparación entre ambos métodos, se observa que tanto la media como la mediana son similares, sin diferencia significativa. Sin embargo, difieren en el porcentaje de casos con hipozincemia. Esto se ve reflejado mejor en la Figura 2, en donde los casos coincidentes por ambos métodos aparecen a partir del punto de corte sobre 74 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Sólo cuando el punto de corte es $\geq 76 \mu\text{g}/\text{dL}$, las coincidencias entre los casos aumentan. Esta diferencia observada en el número de casos podría deberse más bien a la débil correlación entre la CSZ de ambas muestras ($p > 0.05$), sumado a un coeficiente de correlación bajo ($R = 0.018$). En la actualidad existen pocos estudios que comparen la EAA con otras técnicas alternativas –sensibles, confiables y de menor costo– para la determinación del zinc sérico. Las escasas investigaciones señalan diferencias en la metodología, que podría ser la causa de las diferencias encontradas en nuestros resultados [32]. Resultados de este estudio comparativo han sido publicados previamente [33].

Prevalencia de deficiencia sérica de zinc o hipozincemia

La media CSZ de $86 \pm 13 \mu\text{g}/\text{dL}$ fue normal y no difiere significativamente de la media del zinc sérico del estudio NHANES II (88 $\mu\text{g}/\text{dL}$) [24]. Nuestro estudio a diferencia del estudio NHANES II, estuvo formado por pacientes con enfermedades crónicas y no se excluyó del análisis a los pacientes con hipoalbuminemia, leucocitosis o con diarrea, debido a que estos estados podrían deberse a la enfermedad crónica subyacente, objeto de nuestro estudio.

Debemos tener en cuenta que no existen estudios precedentes que enmarquen una población similar a la estudiada. Son pocos los países en los que los datos de las concentraciones séricas o plasmáticas de zinc están disponibles. En España al igual que en la Unión Europea, son pocos los estudios de niveles de zinc en pacientes con enfermedades crónicas. En cambio, si existen estudios en individuos sanos, por ejemplo, Díaz et al (2002), señala

que la media CSZ en una población de 395 individuos (187 varones y 208 mujeres) que vivían en las Islas Canarias fue de $116 \pm 52 \mu\text{g/dL}$; y Elcarté López et al (1997), reportan en Navarra un grupo de 3887 casos con edades de 4–17 años una media de $113 \mu\text{g/dL}$ [34].

Tabla 2. Nivel sérico de zinc en niños y adolescentes en España y otras latitudes. Modificada de [34].

Autor/año	Lugar	Nº	Edad del grupo (años)	Zinc ($\mu\text{g/dL}$)
Díaz-Romero y col. (2002)	Islas Canarias, España	395	6 - 75	116 ± 52
Elcarté López y col. (1997)	Navarra, España	3887	4 - 17	113
Rukgauer y col. (1997)	Stuttgart, Alemania	137	0 - 18 →	83 ± 46
Madaric y col. (1994)	Bratislava, Republica Checa	408	8 - 20 →	83 ± 12
Van Bierliet y col.(2003)	Bélgica	457	0 - 14 →	70 - 100

Ambas medias se encuentran por encima del valor medio de la CSZ de los pacientes de nuestro estudio, de las que difiere significativamente ($p = 0.001$). Una posible razón para esta diferencia podría ser que nuestros pacientes sufren una enfermedad crónica y los sujetos de Canarias y Navarra no. Por el contrario, nuestros resultados son similares a los hallados en niños sanos (flechas azules) en Brasil, Alemania, la República Eslovaca y Bélgica [35].

En conjunto, los valores de la media CSZ de nuestra serie mostraron una curva polinómica (Figura 3) con un pico máximo entre los 6 a 9 años, un nivel mínimo al año de vida y entre los 18 a 20 años, con una tendencia al aumento hacia los 25 años. Esto contrasta bastante con los resultados de varias investigaciones que señalan que el valor del zinc se incrementa significativamente con la edad y con el estado de desarrollo sexual. Debido a una mayor demanda de zinc durante la primera etapa de la pubertad, a los cambios hormonales característicos de cada género que conllevan a cambios en su composición corporal [35]. En este sentido, los niños en la infancia tardía y en la preadolescencia deberían ser vulnerables a la deficiencia de zinc. Sin embargo, los grupos más vulnerables se encontraban más bien en la infancia temprana y en la adolescencia tardía de nuestra serie.

La CSZ se correlacionó directa y significativamente con el coeficiente LDL/HDL ($r = 0.23$; $p = 0.024$) (Figura 5) y negativamente con el nivel sérico del HDL-Colesterol ($r = -0.24$; $p = 0.020$). Hay indicios que sugieren que el zinc puede actuar como un factor endógeno protector contra la aterosclerosis mediante la inhibición de la oxidación de LDL-Colesterol en presencia de metales de transición y que la nutrición adecuada de zinc puede proteger contra las enfermedades inflamatorias tales como la aterosclerosis mediante la inhibición de la activación del estrés oxidativo, estos resultados están de acuerdo con estudios anteriores que mostraron que el tratamiento con zinc reduce los niveles plasmáticos del colesterol total, triglicéridos y el LDL y aumenta los niveles de HDL [36].

La prevalencia de déficit de zinc sérico en nuestra serie fue del 8%. Por lo tanto, de acuerdo con lo establecido por el Panel de Expertos en zinc [13,17], no se encontraría en riesgo de deficiencia de zinc. Sin embargo, debemos considerar que los puntos de corte establecidos como referencia para el diagnóstico de poblaciones en riesgo de déficit de zinc, han sido propuestos en base al estudio NHANES II y realizado en una muestra representativa de hombres y mujeres supuestamente sanos, bien nutridos, entre los 3 y los 74 años de los EE.UU. [24].

Por otro lado, nuestro resultado es similar a un estudio realizado por Dehghani en Shiraz-Irán en donde el 7.9% de un grupo de 902 niños sanos entre los 3 a los 18 años presentaba hipozincemia [37]. Además, este porcentaje es inferior a lo reportado por García en el 2010 (15.9%) [38] en 82 niños entre los 4 y los 14 años, y por Peña et al [39] (19,7%) en niños entre 3 meses y 14 años y a la hallada por Weisstaub et al, quienes encontraron 61.0% de hipozincemia en 112 menores entre los 7 a 10 años [40].

Llama poderosamente la atención que ninguno de los niños en nuestra serie con RC menor de cinco años y con ingesta inadecuada de zinc presentara hipozincemia. Peña et al (2008), observaron deficiencia de zinc ($<72 \mu\text{g/dL}$) en 19.7% de los niños entre 3 meses y 14 años, siendo los menores de 2 años los más afectados [39]. Aunque no difirió significativamente, los pacientes malnutridos presentaron casi el doble (10.5%, 6/57 casos) de hipozincemia que los pacientes eutróficos (4.6%, 4/43 casos).

Déficit nutricional de zinc en nuestra serie

El 22% de los niños menores de cinco años presento RC, el 62% DDZ y el 8% hipozincemia. El 5.1% de los pacientes presento DDZ e hipozincemia a la vez, el 3.1% hipozincemia con adecuada ingesta dietética de zinc, y el 57.1% DDZ sin hipozincemia (deficiencia marginal de zinc). Es decir, si sumamos el porcentaje de estos grupos, el 65.3% de nuestra serie, se encontraría deficiente de zinc (Figura 7). Llama poderosamente la atención que a pesar de la alta prevalencia de DDZ en los niños menores de cinco años (70.6%) y en el total de la serie (62%) no se presentaran más casos de hipozincemia.

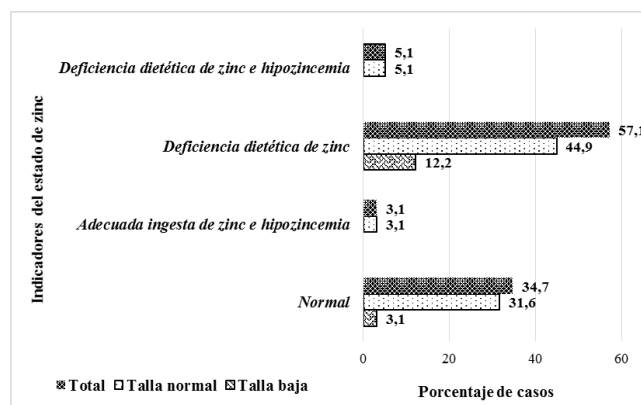


Figura 7. Estado deficitario de zinc en nuestra serie.

Aunque la deficiencia severa de zinc es extremadamente infrecuente en las poblaciones europeas, la deficiencia marginal puede ser mucho más frecuente y se asocia con disfunción del sistema inmunológico y desarrollo físico restringido [41]. El diagnóstico clínico de deficiencia marginal de zinc en humanos sigue siendo problemático, caracterizándose por una ligera pérdida de peso, piel áspera, oligospermia e hiperamonemia [42]. Los signos clínicos de deficiencia marginal de zinc incluyen una disminución de la inmunidad, los sentidos del gusto y el olfato, la ceguera nocturna, el compromiso de la memoria y la disminución de la espermatogénesis [1]. Un estado marginal de zinc durante el brote de crecimiento puberal se ha asociado con un lento crecimiento del esqueleto, maduración y reducción de la mineralización ósea [17]. A pesar del hecho de que el 62% de los pacientes tenía una DDZ, sólo el 5.1% tenía hipozincemia. Esto se puede deber a que aunque el zinc sérico puede disminuir como consecuencia de una menor ingesta, en condiciones de movilización de músculo o de tejido óseo, los valores séricos suelen aumentar a pesar de la depleción. Mientras que, por el contrario, en los episodios de estrés o luego de las comidas los valores pueden disminuir [43]. Teóricamente, las concentraciones séricas bajas de zinc pueden ocurrir en presencia de varias afecciones, lo que representa una respuesta fisiológica normal y no son necesariamente indicativas de un bajo estado de zinc [44]. Está bien establecido que la concentración sérica o plasmática de zinc pueden caer en respuesta a factores no relacionados con el estado de zinc o con la ingesta de zinc, tal como las infecciones, las inflamaciones, el ejercicio, el estrés o por traumas, etc. A la inversa, el catabolismo del tejido durante la inanición puede liberar zinc hacia la circulación, causando un incremento transitorio de los niveles de zinc en la circulación [45]. El zinc plasmático también se deprime en momentos de rápido crecimiento de los tejidos [46]. La homeostasis celular, tisular y de zinc en todo el cuerpo se controla estrechamente para mantener las funciones metabólicas en un amplio rango de ingestas de zinc, lo que dificulta la evaluación de la insuficiencia o el exceso de zinc [47]. En muchas restricciones dietéticas moderadas de zinc (3–5 mg/día), la respuesta es más inconsistente, con una ligera disminución o sin cambios en las concentraciones séricas de zinc, posiblemente relacionada con la duración de la restricción dietética y la relación molar fitato: zinc de la dieta [48]. A nivel mundial, aproximadamente el 17% de la población tiene ingestas inadecuadas de zinc y aproximadamente la cuarta parte de los niños menores de cinco años tienen RC. Basados en la evidencia disponible, 116000 muertes infantiles fueron atribuidas a deficiencia de zinc en 2011 [5]. Por lo tanto, en nuestro estudio debemos destacar cuatro importantes hechos. En primer lugar, la media de CSZ fue normal pero la ingesta media de zinc en la dieta fue menor con respecto a las IDR europeas para el zinc y presentó una diferencia significativa con respecto al grupo control del estudio NHANES II. En segundo lugar, el 22% de los niños menores de cinco años presentaba RC. En tercer lugar, el 62% mostraba DDZ. En cuarto lugar, solo el 8% presentó

déficit sérico de zinc. Finalmente, el 16.7% de los pacientes con hiperlipidemia del grupo malnutrido, el 14.3% de los pacientes con enfermedad renal y el total de pacientes con FQ se hallaban cerca de la zona de riesgo de deficiencia de zinc (>20%).

Teniendo en cuenta estos aspectos destacados, esta situación de DDZ sin hipozincemia (57%) debería alertarnos sobre un estado marginal de deficiencia de zinc, lo que podría explicar por qué no hubo más casos superpuestos entre los dos grupos. Consecuentemente, sugerimos que aproximadamente el 65% de los pacientes en nuestra serie presentarían (hipozincemia y/o DDZ) presentando un alto riesgo de deficiencia de zinc. Siendo necesario en estos pacientes, la aplicación de estrategias de intervención: modificación y/o diversificación de la dieta, suplementos, fortificación y biofortificación.

CONCLUSIÓN

El método colorimétrico no es el más adecuado en la determinación de la concentración sérica de zinc. La media del nivel zinc sérico y del consumo energético fue normal. En cambio, la media de la ingesta de zinc fue deficiente. El 22% de los niños menores de 5 años presentó retraso del crecimiento, el 8% de la serie presentó hipozincemia y el 62% déficit dietético de zinc. El 16% de los pacientes con hiperlipidemia y fibrosis quística y el 14% con enfermedad renal, se hallaban cerca de la zona de riesgo de deficiencia de zinc (>20%). El 57% mostró deficiencia marginal de zinc (deficiencia dietética de zinc sin hipozincemia) y el 65% de la serie presenta alto riesgo de deficiencia de zinc.

REFERENCIAS

1. Prasad A. Zinc: A Miracle Element. Its Discovery and Impact on Human Health. *JSM Clin Oncol Res.* 2014;2(4):1030.
2. Wapnir R. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract. *J Nutr.* 2000;130:1388S-1392S.
3. Bahl R, Bhandari N, Hambidge K, Bhan M. Plasma Zn as a predictor of diarrheal and respiratory morbidity in children in an urban slum setting. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2 Suppl):414-417.
4. Black M. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2 Suppl): 464S-469S.
5. King J, Brown K, Gibson R, Krebs M, Lowe N, Siekmann J, et al. Supplement: Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) - Zinc Review. *J Nutr.* 2016:1S-28S. doi:10.3945/jn.115.220079.
6. King J, Shames D, Woodhouse L. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr.* 2000;130(5 Suppl):1360S-6S.
7. King J. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(Suppl):679S-84S.
8. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Developing zinc intervention programs. En: *Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control.* (C. Hotz, & K. Brown, Edits.) *Food Nutr Bull.* 2004;25(1-suppl 2):S91-S204.
9. Mayo-Wilson E, Junior J, Imdad A, Dean S, Chan X, Chan E. et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to

- 12 years of age (Review). The Cochrane Collaboration. 2014. doi:10.1002/14651858.CD009384.pub2.
10. Escobedo MFA. Effects of the Administration of Zinc Sulphate on the Nutritional Status in Children with Chronic Renal Failure. Universidad Nacional Mayor de San Marcos-Facultad de Medicina Humana. Tesis Lima: UNMSM. 2009.
 11. Hernández M, Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, et al. Curvas y Tablas de Crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal). Bilbao.
 12. Mataix Verdú J, García Diaz J. NUTRIBER. V. 1.0. Fundación Universitaria Iberoamericana. 2005.
 13. WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG. Report of a WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG interagency meeting on zinc status indicators. Food Nutr Bull. 2007;29:S399-S483.
 14. Krebs N. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. Ann Nutr Metab. 2013;62(Suppl 1):19-29.
 15. Chen M, Ma L. Comparison of four USEPA digestion methods for trace metal analysis using certified and Florida soils. JEQ. 1998;27:1294-1300.
 16. Campos E, Barahona E, Lachica M, Mingorance M. A study of the analytical parameters important for the sequential extraction procedure using microwave heating for Pb, Zn, and Cu in calcareous soils. Anal Chim Acta. 1998;369:235-243.
 17. Gibson R, Hess S, Hotz C, Brown K. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. Br J Nutr. 2008;99(Suppl 3): S14-S23. doi:10.1017/S0007114508006818.
 18. Brown K, Rivera J, Bhutta Z, Gibson R, King J, Lönnrdal B, et al. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food Nutr Bull. 2004;25(1, Suppl 2):S99-S203.
 19. Nriagu J. Zinc Deficiency in Human. Health School of Public Health. (U. o. Michigan, Ed.). 2007.
 20. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Institute of Medicine. 2001. Washington DC: National Academies Press.
 21. Comité de Nutrición de la AEP. Manual práctico de Nutrición en Pediatría. 2007. España: Ergon.
 22. Milner J. Trace minerals in the nutrition of children. J Pediatr. 1990 Aug;117(2):S147-55.
 23. Florea D, Molina J, Millán E, Sáez L, Pérez de la Cruz A, Planells P, et al. Nosotros y el cinc. Nutr Hosp. 2012;27(3):691-670.
 24. NHANES1999-2000 Data Files, National Health and Nutrition Survey Data y Public Health Survey, Center for Disease Control and Prevention: Hyattsville, MD, USA, 2004.
 25. Wessells K, Brown K. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting. PLoS ONE. 2012;7(11): e50568. doi:10.1371/journal.pone.005056.
 26. Bailey R, West K, & Black R. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. Ann Nutr Metab. 2015;66(suppl 2):22-33. doi:10.1159/000371618.
 27. Hess S. National Risk of Zinc Deficiency as Estimated by National Surveys. Food and Nutrition Bulletin. 2017;38(1):3-17.
 28. Suliga E. Assessment of the dietary habits of short girls and boys. Endok Diabet Chor Przem Mate Wie Rozw. 2006;12(2):119-23.
 29. Olivares M, Castillo C, Arredondo M, Dagacg-Imbarack R. Cobre y zinc en nutrición humana. 988-994
 30. IZiNCG – The International Zinc Nutrition Consultative. (s.f.). Zinc for Better Health. Obtenido de <http://www.izincg.ucdavis.edu/>
 31. IZiNCG – The International Zinc Nutrition Consultative. (s.f.). Zinc for Better Health. Obtenido de <http://www.izincg.ucdavis.edu/>
 32. IZiNCG – The International Zinc Nutrition Consultative. (s.f.). Zinc for Better Health. Obtenido de <http://www.izincg.ucdavis.edu/>
 33. Escobedo, M.F.; Barrado, E.; Marugán de Miguelsanz, J.M. Comparison study between colorimetric method and flame atomic absorption spectrophotometry in serum zinc status. Nutr. Clin. Diet. Hosp. 2018, 38, 128–133, doi:10.12873/382escobedo
 34. Giménez E, et al. Valores de referencia de cinc (Zn) y de cobre (Cu) séricos en escolares sanos procedentes de la ciudad de Barquisimeto, Venezuela. Rev Inst Nac Hig Raf Rang. 2012;43(1). ISSN 0798-0477.
 35. Silva T, Alarcón O, Alarcón A, Ramirez M, Jesús L, Mejía A. Niveles séricos de cinc, hierro y cobre en preescolares que acuden a consulta en los ambulatorios urbanos tipo III de la ciudad de Mérida. Rev Fac Med. 2005;12:18-25.
 36. Al-Sabaawy OM. The relationship between serum lipid profile and selected trace elements for adult men in mosul city. Oman Med J. 2012;27(4):300-303. doi:10.5001/omj.2012.74
 37. Dehghani S, Katibeh P, Haghghat M, Moravej H, Asadi S. Prevalence of Zinc Deficiency in 3-18 Years Old Children in Shiraz-Iran. Iran Red Crescent Med J. 2011;13(1):4-8.
 38. García E, Galdona E, Barón M, Páez M, Velásquez E, Solano L. Zinc and copper in serum and zinc/copper ratio in a group of children from South Valencia, Venezuel. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2010;44(1):25-31.
 39. Peña Y, Papale J, Torres M, Mendoza N, Rodríguez G, Rodríguez D, et al. Zinc sérico en menores de 15 años de una comunidad rural del estado Lara. An Venez Nutr. 2008;21(2):77-84.
 40. Weisstaub S, Bustos M, Olivares M, Castillo D, Araya M. Situación nutricional de hierro, cobre y zinc en escolares de Tacopaya, Bolivia. Rev Soc Bol Ped. 2004;2:77-80.
 41. Lowe N, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: A systematic review. Am. J. Clin. Nutr. 2009, 89, S1–S12.
 42. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. Nutrients. 2017;9:1286.
 43. Carmuega E. El zinc y el cobre en nutrición infantil. Boletín CESNI / Abril 2001.
 44. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. J. Res. Med. Sci. 2013;18:144–157.
 45. Moran VH, Stammers AL, Medina MW, et al. The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in children: a systematic review and dose-response meta-analysis. Nutrients. 2012;4(8):841-858. doi:10.3390/nu4080841
 46. Livingstone C. Zinc: Physiology, deficiency, and parenteral nutrition. Nutr. Clin. Pract. 2015;30:371–382.
 47. Prasad AS. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. Front. Nutr. 2014;1:14
 48. Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Biervliet J.P., Robberecht E. The effect of zinc supplements in cystic fibrosis patients. Ann. Nutr. Metab. 2008;52:152–156. doi: 10.1159/000129650.