

Zinc, cobre y vitaminas C, E y A en púberes con exceso de peso y resistencia a la insulina

Zinc, copper and vitamins C, E and A in a pubertal overweight and insulin-resistant population

Zinco, cobre e vitaminas C, E e A em púberes com excesso de peso e resistência à insulina

► Edgar Acosta García^{1a}, Diamela Carías^{1b}, María Páez Valery^{1c}, Gloria Naddaf^{2d}, Zury Domínguez^{5e}

¹ Doctor en Nutrición.

² Licenciada en Bioanálisis.

³ PhD en Bioquímica.

^a Profesor Asociado e Investigador Titular del Instituto de Investigaciones en Nutrición (INVESNUT-UC), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Venezuela.

^b Laboratorio de Nutrición. Universidad Simón Bolívar. Valle de Sartenejas, Caracas, Venezuela.

^c Profesor e Investigador Titular y Directora del Instituto de Investigación en Nutrición. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo (INVESNUTUC), Venezuela.

^d Instituto de Investigación en Nutrición FCS, Universidad de Carabobo (INVESNUT-UC), Venezuela.

^e Instituto de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Resumen

Las vitaminas (Vit.) C, E y A, junto al zinc (Zn⁺⁺) y cobre (Cu⁺⁺) colaboran en la prevención de las comorbilidades asociadas a la obesidad. El objetivo del trabajo fue evaluar las concentraciones séricas (Cs) de Vit. C, E y A, así como las de Zn⁺⁺ y Cu⁺⁺ en púberes con exceso de peso (EP) y resistencia a la insulina (RI). El estudio fue descriptivo, correlacional, de campo y transversal. Las variables se compararon entre los púberes normopeso (NP)/sin RI y quienes tenían EP (con y sin RI). Se emplearon las pruebas de Pearson y Spearman, *test* de Student, U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis y el estadístico Z. Los adolescentes con EP/RI presentaron Cs de Zn⁺⁺ menores que aquellos con EP/sin RI, y que el grupo control ($p=0,010$), siendo probablemente la RI lo que define esta disminución ya que el Zn⁺⁺ fue similar entre los púberes con y sin EP. El 12,0% de los sujetos con EP/RI presentaron la relación Vit. E/Colesterol Total (CT) < 2,25 mmol/mol, comparados con el 4,8% y 8,0% observado en los adolescentes con EP/sin RI y los controles, respectivamente ($p=0,012$). Los adolescentes con EP/RI evidenciaron una menor protección antioxidante y Cs de Zn⁺⁺ inferiores al resto de los grupos evaluados.

Palabras clave: vitaminas antioxidantes * zinc * cobre * exceso de peso * resistencia a la insulina * adolescentes

Abstract

Vitamins (Vit.) C, E and A, together with zinc (Zn⁺⁺) and copper (Cu⁺⁺) play an important role in the prevention of comorbidities associated with obesity. The objective of this work was to evaluate serum concentrations (Sc) of Vit. C, E and A, and those of Zn⁺⁺ and Cu⁺⁺ in a pubertal overweight (OW) and insulin-resistant (IR) population. The study was descriptive, correlational and cross-sectional. Variables were compared between the normal

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

weight pubescent population, non-IR and those OW (IR or non-IR). Correlations between variables were assessed using Pearson and Spearman tests, the Student t test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test and the statistical Z. OW and IR adolescents presented lower Zn⁺⁺ than those OW non-IR, and the control group (p=0.010). Probably it is being IR what defines this decrease since the Zn⁺⁺ was similar in the pubertal population with and without OW. In the OW and RI group of adolescents, there was a frequency of alterations in vit. E/CT (<2.25 mmol/mol) of 12.0%, compared to 4.8% and 8.0% in OW and non-IR and control adolescents, respectively (p=0.012) OW and IR adolescents showed a lower antioxidant protection and lower Zn⁺⁺ than other groups evaluated.

Keywords: antioxidant vitamins * zinc * copper * overweight * insulin resistant * adolescents

Resumo

As vitaminas (Vit.) C, E e A, em conjunto com zinco (Zn⁺⁺) e Cobre (Cu⁺⁺) desempenham um papel importante na prevenção de comorbidades associadas à obesidade. O objetivo do trabalho foi avaliar as concentrações séricas (Cs) de Vit. C, E e A, bem como as de Zn⁺⁺ e de Cu⁺⁺ em púberes com excesso de peso (EP) e resistência à insulina (RI). O estudo foi descritivo, correlacional, de campo e transversal. As variáveis foram comparadas entre os púberes normopeso (NP)/sem RI e aqueles que tinham EP (com e sem RI). Foram utilizados os testes de Pearson e Spearman, teste de Student, U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e o estatístico Z. Adolescentes com EP/RI apresentaram Cs de Zn⁺⁺ menores do que aqueles com EP/sem RI, e que o grupo controle (p=0,010), sendo provavelmente a RI o que define esta diminuição, visto que o Zn⁺⁺ foi similar entre os púberes com e sem EP. 12,0% de sujeitos com EP/RI apresentaram a relação Vit. E/Colesterol Total (CT) <2,25 mmol/mol, comparados com 4,8% e 8,0% observado nos adolescentes com EP/sem RI e os controles, respectivamente (p=0,012). Adolescentes com EP e RI mostraram menor proteção antioxidante e Cs de Zn⁺⁺ inferiores ao resto dos grupos avaliados.

Palavras-chave: vitaminas antioxidantes * zinco * cobre * excesso de peso * resistência à insulina * adolescentes

Introducción

Investigaciones recientes indican que la obesidad se acompaña de un estado de estrés oxidativo (EO) crónico, el cual se ha propuesto como el nexo entre la obesidad y algunas co-morbilidades asociadas tales como resistencia a la insulina (RI) y las patologías cardiovasculares (1). El desbalance entre la producción de las especies reactivas de oxígeno (EROS) y de nitrógeno (ERN) y las defensas antioxidantes genera el EO que promueve el daño y la muerte celular (2).

Las defensas antioxidantes se clasifican en sistemas enzimáticos y no enzimáticos. Las vitaminas antioxidantes (vitamina E, vitamina C y vitamina A o β-carotenos), y los minerales con capacidad antioxidante (selenio, Zn⁺⁺, Cu⁺⁺ y manganeso) y fitoquímicos (ácido lipoico, resveratrol, catequinas y otros compuestos fenólicos) constituyen las defensas antioxidantes de naturaleza no enzimática y de origen exógeno (3).

La vitamina E es el antioxidante liposoluble más importante y su actividad varía según el compuesto: α-tocoferol (100%), β-tocoferol (50%), γ-tocoferol (10-30%), δ-tocoferol (3%) y α-tocotrienol (0,3%). El α-tocoferol es el más potente antioxidante de los tocoferoles y también el más abundante en los seres huma-

nos, evita la propagación del daño oxidativo y protege la membrana del daño tisular (4). Es importante tomar en cuenta que, debido al carácter liposoluble de la vitamina E, sus niveles séricos son afectados por las concentraciones de los lípidos en el suero (5); de hecho, las concentraciones séricas de vitamina E correlacionan significativamente con la concentración total de lípidos séricos (6). Por lo tanto, en estados de hiperlipemia se encuentran elevadas concentraciones de tocoferol en suero, cuando se compara con individuos normolipémicos (7) y debido a esto cuando existen alteraciones en las concentraciones séricas de lípidos, se deben emplear las relaciones vitamina E/lípidos y evitar así errores en la clasificación de deficiencias de la vitamina (8).

Por su parte, los carotenoides provitamina A representan un grupo de compuestos que son precursores de la vitamina A, entre los que se encuentran los β-carotenos, α-caroteno y β-criptoxantina (9). Los carotenoides pueden encontrarse en el interior de las membranas celulares, así como también en las lipoproteínas. Su capacidad lipofílica y antioxidante deriva de su estructura, la cual contiene alrededor de nueve o más dobles enlaces conjugados capaces de inactivar radicales libres y oxígeno molecular singlete (¹O₂). El oxíge-

no singlete puede generarse por distintos mecanismos, la peroxidación lipídica de las membranas plasmática y de organelas, las reacciones fotoquímicas o el estallido respiratorio característico de células fagocíticas. El oxígeno molecular singlete reacciona fácilmente con moléculas orgánicas tales como las proteínas, lípidos y ADN, y de esta forma puede dañar los componentes celulares (10). La vitamina C actúa como un importante antioxidante en el organismo. En ese sentido, la vitamina C funciona como un agente reductor, por lo que presenta capacidad antioxidante en soluciones acuosas tales como la sangre o el compartimiento intracelular. Dicho de otra forma, la vitamina C tiene la propiedad de revertir los estados de oxidación. El potencial de reducción del ascorbato es tal que tiene la capacidad de regenerar otros antioxidantes tales como la vitamina E, el glutatión y el ácido úrico y también reduce numerosas EROS y ERN (9).

El Zn^{++} y el Cu^{++} se encuentran involucrados en una gran cantidad de funciones vitales en el organismo, entre las que se encuentran las de cofactores enzimáticos de muchas enzimas, algunas de las cuales participan como defensas antioxidantes. Adicionalmente, se ha comprobado la participación de estos dos minerales en la expresión genética, entre muchas otras funciones. La deficiencia de estos dos minerales se ha relacionado en ocasiones con alteraciones cardiometabólicas como la resistencia a la insulina y la diabetes, las cuales a su vez, se asocian a la obesidad (9).

En la presente investigación se estudiaron los niveles séricos de los minerales Zn^{++} y Cu^{++} y de las vitaminas antioxidantes A, E y C en adolescentes púberes con exceso de peso y resistencia a la insulina.

Materiales y Métodos

La investigación se llevó a cabo según los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (11). El estudio fue descriptivo, correlacional, de corte transversal y de campo. La investigación se llevó a cabo con 80 adolescentes púberes de ambos sexos y aparentemente sanos con edades comprendidas entre 12 y 15 años que asistieron a una Unidad Educativa del Municipio Naguanagua, Estado Carabobo, Venezuela. No participaron en la investigación adolescentes con estadio de maduración sexual I y II de Tanner. A todos los sujetos estudiados se les evaluaron las concentraciones séricas de los marcadores de inflamación de Zn^{++} , Cu^{++} y las vitaminas C, E y A. También fue necesario determinar las concentraciones séricas de colesterol total para la obtención del índice vitamina E-colesterol total. Adicionalmente, se cuantificaron los niveles séricos de glucosa e insulina para la determinación del índice HOMA-IR. Las variables previamente mencionadas se compararon entre

los púberes normopeso (NP) sin RI y quienes tenían exceso de peso (EP) (con y sin RI). A los adolescentes que formaron parte de la muestra, se les consultó sobre su interés de participar en la investigación y a aquellos que aceptaron, se les solicitó el consentimiento escrito de los padres o representantes. La información sobre la edad y el sexo se obtuvo mediante la aplicación de un cuestionario.

RECOLECCIÓN Y PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Se extrajo la muestra de sangre por punción venosa del pliegue del codo luego de un periodo de ayuno de 12 a 14 horas. La muestra se centrifugó durante 10 min a 7600 xg, para la determinación inmediata de glicemia y colesterol total, mientras que para el resto de las variables bioquímicas, el suero se almacenó a -70 °C hasta su procesamiento.

Las concentraciones séricas de glicemia y colesterol total se determinaron por el método enzimático colorimétrico Wiener Lab. Se empleó un analizador semiautomatizado, modelo BTS-310 (Barcelona, España) (12). La determinación sérica de insulina se realizó por inmunoanálisis (ELISA) empleando el equipo DRG Diagnostics. Para estimar la RI se empleó el modelo del registro homeostático (HOMA-IR) (13) el cual se determinó mediante la siguiente ecuación: $HOMA-R = \text{Insulina } (\mu\text{U/L}) \times \text{Glucosa } (\text{mmol/L}) / 22,5$ y el punto de corte utilizado fue 3,16 (14).

MINERALES

El Zn^{++} y Cu^{++} se determinaron en suero libre de hemólisis por Espectrometría de Emisión Óptica con Plasma Acoplado Inductivamente (ICP-OES) empleando un espectrómetro Perkin Elmer Optima 2100 DV (Seer Green, Reino Unido). Las condiciones del procesamiento fueron: flujos de gases de antorcha Ar: 15 mL/min (Plasma), Aire: 0,2 mL/min (Auxiliar). Nebulizador: 0,8 mL/min. Potencia de la radiofrecuencia del plasma: 1300 Watts. Flujo de absorción de la muestra de suero: 0,65 mL/min. Adicionalmente se empleó un automuestreador modelo AS-93plus, marca Perkin Elmer.

VITAMINAS ANTIOXIDANTES

La vitamina C se determinó en suero mediante el método de Roe y Kuether modificado (15), mientras que las vitaminas A y E se cuantificaron bajo la forma de retinol y α -tocoferol séricos respectivamente, por Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC) según el método de Bieri *et al.* (16) modificado por Márquez *et al.* (17). Los valores de referencia empleados para las vitaminas C, A y E fueron los propuestos por Gey *et al.* (18), Gey K (19) y Bender D (20).

Vitamina C: Déficit <0,9 mg/dL;
 Vitamina A: Subóptimos <80 µg/dL;
 Vitamina E: Subóptimos <1300 µg/dL;
 Vitamina E corregida por el CT:
 Aceptables ≥2,25 mmol/mol.

VARIABLES E INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS

Los datos de peso y talla fueron recopilados por un antropometrista experimentado del Instituto de Investigaciones en Nutrición de la Universidad de Carabobo (INVESNUT), previamente entrenado y estandarizado empleando los métodos descritos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (21). El peso se determinó con una balanza de pie (Health-o-Meter) (Illinois, EE.UU.), ajustada a cero antes de cada medición y registrándose en unidades de kilogramos (kg). La talla se obtuvo mediante el empleo de una cinta métrica fijada a la pared y se registró en unidades de centímetros (22). El Índice de Masa Corporal (IMC) se calculó como el cociente entre el peso corporal (kg) y la estatura al cuadrado expresada en metros (m). Se determinó la puntuación *Z score* para el IMC mediante el programa WHO AnthroPlus (23) y el diagnóstico nutricional se realizó empleando los puntos de corte propuestos por de Onis *et al.* (24). Los adolescentes que presentaron sobrepeso u obesidad fueron clasificados como sujetos con exceso de peso.

MADURACIÓN SEXUAL

La evaluación del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios se realizó de acuerdo con los cinco estadios de desarrollo de Tanner: glándula mamaria (GM) en el sexo femenino y de los genitales (G) en el masculino (25).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron empleando las medidas de tendencia central media y mediana, y las medidas de dispersión, desviación estándar y rango. De igual forma, se determinó la frecuencia absoluta y relativa de las variables que lo ameritaron. La distribución

estadística de los datos obtenidos se analizó por medio del *test* de Kolmogorov-Smirnov, las comparaciones entre los grupos se realizaron empleando las pruebas *t* de Student, U de Mann-Whitney, Kruskal Wallis y el estadístico Z. Las comparaciones *post-hoc* se realizaron con ajuste de Bonferroni. Las correlaciones se analizaron mediante los *tests* de Spearman. Los datos se procesaron por medio del programa estadístico SPSS versión 12.0 para Windows.

Resultados

Se estudiaron 80 adolescentes de ambos sexos, con edades de 13,5±1,0 años. En el sexo masculino (50%) las edades superaron las del femenino; 13,9±1,0 vs. 13,1±0,8 años, respectivamente ($p=0,000$). En la Tabla I se muestran los estadísticos descriptivos de las concentraciones séricas de los minerales y vitaminas antioxidantes, así como también de las relaciones entre la vitamina E y el CT sérico en la muestra de adolescentes estudiados.

No se observaron diferencias significativas entre todas las variables bioquímicas estudiadas según el sexo.

Cabe destacar, que de forma respectiva el 72,2%, 77,8% y 56,3% de todos los adolescentes estudiados presentaron niveles séricos de vitamina A, E y C por debajo de sus valores de referencia propuestos como antioxidantes. Por otro lado, sólo 8,3% de los adolescentes presentaron la relación Vitamina E/CT inferior a su nivel aceptable.

Las correlaciones del IMC e índice HOMA-IR con las variables estudiadas, ajustadas según el sexo se muestran en la Tabla II. Las concentraciones séricas de Zn⁺⁺ correlacionaron de forma inversa solo con el índice HOMA-IR, mientras que las de vitamina C lo hicieron también de forma negativa con el IMC. El resto de las variables evaluadas no correlacionaron con el IMC ni con el índice HOMA-IR.

La Tabla III presenta las concentraciones de los minerales y vitaminas antioxidantes en los adolescentes al agruparlos según el estado nutricional y la presencia o no de RI.

Tabla I. Estadísticos descriptivos de las concentraciones séricas de Zn⁺⁺, Cu⁺⁺ y de las vitaminas antioxidantes según el sexo de los adolescentes

Variable	Todos	Sexo		p
		Masculino (n=40)	Femenino (n=40)	
Zn ⁺⁺ (µg/mL)	0,87 (0,14)	0,88 (0,13)	0,86 (0,16)	0,345
Cu ⁺⁺ (µg/mL)	1,23 (0,20)	1,24 (0,19)	1,21 (0,22)	0,445
Vitamina C (mg/dL)	0,83 (2,28)	0,79 (2,23)	0,87 (2,26)	0,386
Vitamina A (µg/dL)	66,05 (93,10)	66,6 (93,1)	61,7 (82,40)	0,987
Vitamina E (µg/dL)	686,1 (1700,1)	940,9 (1450,2)	665,1 (1592)	0,937
Vitamina E /CT (mmol/mol)	4,38 (10,88)	5,51 (10,88)	3,99 (9,93)	0,492

Los resultados se expresan en términos de Mediana (Rango) /Prueba U de Mann-Whitney / Zn⁺⁺: Zinc / Cu⁺⁺: Cobre/ CT: Colesterol total.

Tabla II. Correlaciones ajustadas según el sexo del IMC e índice HOMA-IR con las concentraciones séricas de Zn⁺⁺, Cu⁺⁺, vitaminas C, A y E y con la relación Vit. E/CT.

Variables	IMC	HOMA-IR
Zn ⁺⁺	0,167	-0,289**
Cu ⁺⁺	0,119	0,023
Vit. C	-0,211*	0,110
Vit. A	0,124	0,138
Vit. E	0,198	0,187
Rel. Vit. E/CT	0,183	0,177

*p=0,015/ **p=0,010.

Tabla III. Estadísticos descriptivos de las concentraciones séricas de Zn⁺⁺, Cu⁺⁺ y de vitaminas antioxidantes según el estado nutricional y la presencia o no de RI

Variable	Grupos			p
	Control (NP/noRI) (n=30)	EP/noRI (n=25)	EP/RI (n=25)	
Sexo (M/F)	(15/15)	(13/12)	(12/13)	
Zn ⁺⁺ (µg/mL)	0,88 (0,15) ^a	0,86 (0,13) ^a	0,81 (0,14) ^b	0,010*
Cu ⁺⁺ (µg/mL)	1,20 (0,17)	1,22 (0,21)	1,25 (0,18)	0,667
Vitamina C (mg/dL)	1,07 (2,12)	0,80 (2,48)	0,76 (1,81)	0,255
Vitamina A (µg/dL)	64,7 (93,1)	71,3 (80,9)	63,9 (87,9)	0,717
Vitamina E (µg/dL)	558,4 (1669,6)	738,4 (1342,1)	1067,1 (1380,3)	0,289
Vitamina E /CT(mmol/mol)	3,73 (10,32)	4,89 (10,22)	5,74 (8,79)	0,435

Los resultados se expresan en términos de Mediana (Rango); Prueba Kruskal Wallis / Comparaciones a *post-hoc* con U de Mann-Whitney para cada par de grupos con ajuste de Bonferroni./ *p<0,05 / a, b, c: Letras iguales sin diferencia significativa entre grupos/ Letras diferentes con diferencia significativa entre grupos/ M: Masculino; F: Femenino; NP/noRI: Normopeso no resistente a la insulina; EP/noRI: Exceso de peso no resistente a la insulina; EP/RI: Exceso de peso con resistencia a la insulina / Zn⁺⁺: Zinc / Cu⁺⁺: Cobre/ CT: Colesterol total.

Las concentraciones séricas de Zn⁺⁺ fueron significativamente más bajas en los adolescentes con EP y RI en comparación con los sujetos controles y los que tenían EP pero sin RI, mientras que las mismas fueron similares en los dos últimos grupos mencionados. Con respecto a los niveles séricos de Cu⁺⁺, no se encontró diferencia significativa entre los tres grupos estudiados.

A pesar de que se observó una tendencia a que el grupo de adolescentes con EP y RI presentaran concentraciones séricas de vitamina C inferiores a las mostradas por el resto de los grupos de adolescentes estudiados, no se observó diferencia significativa de dichas concentraciones entre los grupos. De igual forma, las concentraciones séricas de vitamina A y E, así como también la relación entre la Vitamina E con el CT fue similar entre los tres grupos de adolescentes estudiados (Tabla III).

Cuando se corrigieron las concentraciones de vitamina E con las del CT, se evidenció que todos los grupos presentaron la mediana de los valores de la relación vitamina E/CT superior al valor mínimo de referencia de 2,25 mmol/mol (Tabla III).

La distribución de frecuencias de las alteraciones de las vitaminas antioxidantes en los tres grupos evaluados se muestra en la Figura 1. En ésta se observa que el grupo de sujetos con EP y RI mostró mayor frecuencia relativa de alteraciones en la relación vitamina E/CT que el resto de los grupos (p=0,012), lo cual reflejaría que en dicho grupo existen más sujetos con menor protección antioxidante aportado por la vitamina E. Esto refleja la importancia de corregir o estandarizar las concentraciones séricas de vitamina E con los lípidos séricos en sujetos con alteraciones lipídicas.

Discusión y Conclusiones

En comparación con otras investigaciones, los niveles séricos de los minerales Zn⁺⁺ y Cu⁺⁺, y de las vitaminas C, E y A según el sexo de los adolescentes, mostraron diferentes comportamientos. Las concentraciones séricas de Zn⁺⁺ encontradas en la presente investigación se asemejan a las reportadas por Giménez-Millán *et al.* (26), quienes evaluaron 195 estudiantes entre 7 y 14 años de

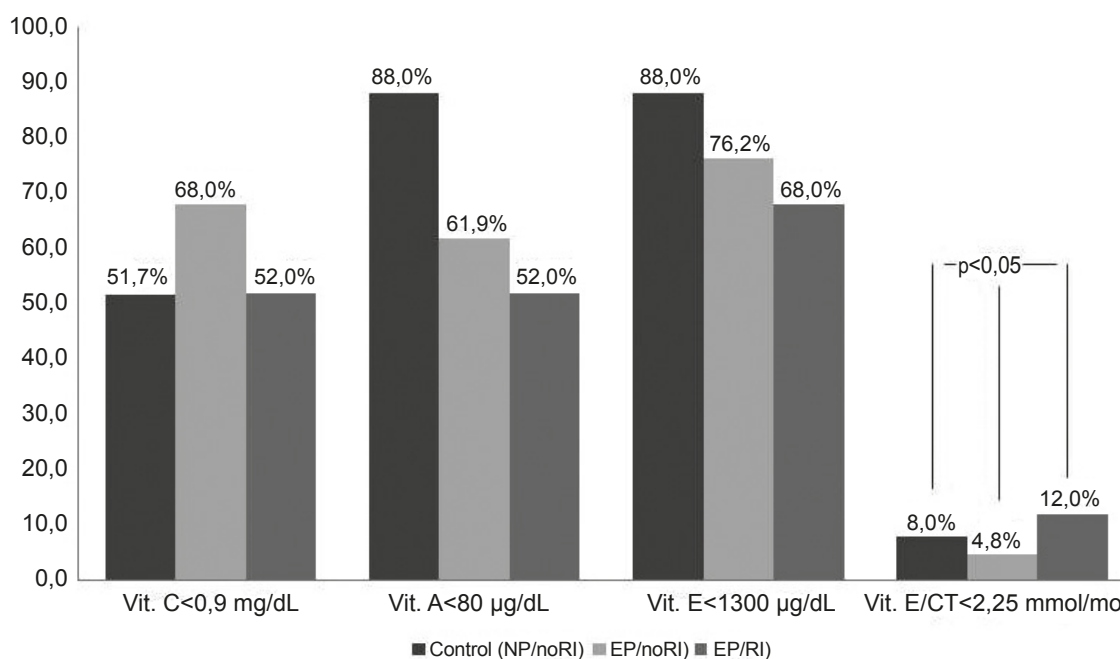


Figura 1. Frecuencias relativas de las alteraciones de las concentraciones de vitaminas antioxidantes por grupos de adolescentes. Prueba; estadístico Z.

edad, residentes del estado Lara (Venezuela). Sin embargo, estos autores reportaron que los niveles séricos de Cu^{++} en las niñas fueron significativamente más elevados que en los niños ($p < 0,05$). Por otra parte, similar a lo encontrado en la presente investigación, Acosta-García *et al.* (27) reportaron que las concentraciones séricas de Zn^{++} y Cu^{++} no mostraron diferencias significativas por sexo cuando evaluaron 82 niños entre 4 y 14 años de edad, que residían en la ciudad de Valencia (Venezuela).

En cuanto a los niveles séricos de las vitaminas C, E y A en los adolescentes evaluados, estos resultados difieren de los encontrados por Breidenassel *et al.* (28) cuando estudiaron 1.054 adolescentes europeos entre 12,5 y 17,5 años de edad y participantes del estudio HELENA (*Healthy Life style in Europe by Nutrition in Adolescence*). Estos autores refirieron que el sexo femenino presentó concentraciones séricas de vitaminas E y C superiores a las del sexo masculino, mientras que los niveles séricos de vitamina A en adolescentes masculinos de 17 años de edad fueron significativamente superiores a los del sexo femenino del mismo grupo de edad.

Los adolescentes con exceso de peso y resistencia a la insulina presentaron niveles séricos de Zn^{++} bajos. En estudios llevados a cabo en humanos y empleando modelos animales, la baja ingesta de Zn^{++} y sus niveles séricos disminuidos han sido asociados con un incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes (29). La interrelación potencial entre los trastornos cardiometabólicos, la homeostasis del Zn^{++} y la inflamación sistémica, se debe a que dichos trastornos tales como

la aterosclerosis y la diabetes *mellitus* frecuentemente están asociadas con el daño en la homeostasis del Zn^{++} y con la inflamación sistémica de bajo grado (30). El Zn^{++} realiza funciones importantes durante la síntesis, el almacenamiento y la secreción de la insulina y su deficiencia se asocia con la reducción en la secreción de la insulina, con la resistencia de los tejidos a la acción de la hormona y con la hiperglicemia (31).

En el presente estudio, las concentraciones séricas de Zn^{++} fueron significativamente más bajas en los sujetos con EP y RI y correlacionaron significativamente y de forma negativa con el índice HOMA-IR. Por su parte, Sulburska *et al.* (32) evaluaron las concentraciones séricas de minerales y su asociación con la RI en adolescentes obesos de Polonia. Estos autores hallaron que las concentraciones séricas de Zn^{++} eran significativamente más bajas en los adolescentes obesos que en los no obesos ($p < 0,001$). Adicionalmente, y similar a lo reportado en la presente investigación, informaron una correlación significativa e inversa entre los niveles séricos de Zn^{++} y el índice HOMA-IR ($Rho = -0,50$; $p < 0,001$), así como también con los de insulina ($Rho = -0,52$; $p < 0,001$). De igual forma, Marreiro *et al.* (33) mostraron que las concentraciones séricas de Zn^{++} eran significativamente más bajas en un grupo de niños y adolescentes obesos de Sao Paulo (Brasil) entre 7 y 14 años de edad, en comparación con los no obesos ($p < 0,001$), y que los niveles séricos de insulina también fueron más elevadas en el grupo de sujetos obesos ($p < 0,001$). Por otro lado, Ortega *et al.* (34) evidenciaron una correlación inversa y significativa ($r = -0,149$; $p < 0,05$) entre los niveles séricos de Zn^{++} y el índice HOMA-IR cuando evaluaron la asociación

entre el estado de Zn^{++} y el incremento en el riesgo de padecer RI en 357 escolares de Madrid, España.

Los resultados encontrados en la presente investigación y en aquellas llevadas a cabo en Polonia, España y Brasil revelan una asociación existente entre los niveles séricos de Zn^{++} , el estado nutricional y la RI, por lo que pudieran reforzar las evidencias que soportan la importancia del Zn^{++} en la síntesis, el almacenamiento y la secreción de la insulina.

No hubo diferencia en las concentraciones séricas de Cu^{++} según el estado nutricional y la presencia o no de resistencia a la insulina. En estados de EO se puede promover la liberación del Cu^{++} de la ceruloplasmina, por lo que el Cu^{++} libre puede reaccionar con factores prooxidantes y favorecer la formación de EROS. Adicionalmente, se acepta que la obesidad se acompaña de un estado crónico de EO que podría explicar las comorbilidades asociadas al EP corporal, incluyendo la RI (35) (36). Por otro lado, se conoce que las alteraciones en el metabolismo del Cu^{++} contribuyen a la progresión de patologías relacionadas con la diabetes, ya que las proteínas glicosiladas presentan una mayor afinidad por los metales de transición, tales como el Cu^{++} (37).

A pesar de lo planteado anteriormente, en la presente investigación, el Cu^{++} sérico no mostró diferencia entre los adolescentes normopeso sin resistencia a la insulina y aquellos que presentaban exceso de peso con y sin resistencia a la insulina. Adicionalmente, entre los adolescentes con exceso de peso, quienes tenían resistencia a la insulina mostraron niveles séricos de Cu^{++} similares a aquellos que no eran resistentes a la insulina. Adicionalmente, Suliburska *et al.* (33) reportaron que los adolescentes obesos y no obesos evaluados en Polonia mostraban similares concentraciones de Cu^{++} , y que los niveles séricos de este mineral no correlacionaron con la RI evaluada mediante el índice HOMA-IR. De igual forma, Urbano *et al.* (38) estudiaron algunos minerales séricos en adolescentes brasileños durante el brote de crecimiento puberal y reportaron que no hubo correlación significativa entre las concentraciones séricas de Cu^{++} y el índice de masa corporal. Similar a lo reportado en otras investigaciones, Amare *et al.* (39) también reportaron una ausencia de correlación entre las concentraciones séricas de Cu^{++} y el índice de masa corporal cuando estudiaron los niveles de varios micronutrientes y el estado nutricional de escolares de Etiopía.

VITAMINAS ANTIOXIDANTES

Por tener comprobada acción antioxidante, al ácido ascórbico también se le atribuyen mecanismos anti-aterogénicos ampliamente comprobados, entre los que se encuentran el barrimiento de los radicales libres en medio acuoso, lo cual evita la iniciación de la peroxidación lipídica y también posee la propiedad de modificar los sitios

de fijación de Cu^{++} en la apo B-100, lo que le confiere resistencia a la LDL contra la peroxidación mediada por Cu^{++} (40)(41). Adicionalmente, el ácido ascórbico ataca los hidroperóxidos lipídicos ya formados, evitando la propagación en la cadena de peroxidación lipídica en la LDL y posee la capacidad de regenerar varios antioxidantes que se encuentran en sus estados oxidados para reducirlos, en especial al alfa-tocoferol que constituye el antioxidante predominante en la LDL. También se ha logrado verificar la capacidad del ácido ascórbico de mejorar la vasodilatación dependiente del NO y esto constituye un marcador de mejoría de la función endotelial (9).

Por otra parte, se ha demostrado que la vitamina C inhibe la producción de leptina, y puede ser un factor importante en el peso corporal y en la deposición de masa grasa, así como también la deficiencia de vitamina C promueve el EO, la inflamación, la RI y la adiposidad (42).

Las concentraciones séricas de vitamina C halladas en la actual investigación, correlacionaron de forma inversa y significativa con el IMC ($p < 0,05$), al igual que lo reportado por diversos investigadores, quienes han referido que en sujetos adultos con sobrepeso/obesidad los niveles séricos bajos de vitamina C se asociaron con valores elevados del IMC, circunferencia de cintura y del porcentaje de grasa corporal (43). A pesar de que en el presente trabajo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de la vitamina C en los tres grupos de adolescentes estudiados, se observó que los adolescentes con EP presentaban concentraciones séricas de vitamina C más bajas que las encontradas en el grupo normopeso e incluso, los adolescentes con EP y RI mostraron niveles séricos de vitamina C inferiores a los hallados en los que presentaban EP pero sin RI (Tabla III).

Las vitaminas antioxidantes A y E previenen la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados y de proteínas y debido a esto se consideran importantes protectores en el desarrollo de enfermedades relacionadas con procesos oxidativos (44). En la presente investigación, a pesar de que no se observó diferencia significativa entre las concentraciones séricas de vitamina E, se evidenció una tendencia que indica que el grupo con EP y resistente a la insulina mostró niveles más elevados de la vitamina. Esto pudiera explicarse debido a que dicho grupo presentó una tendencia a que sus concentraciones séricas de CT fueran más elevadas que los demás grupos evaluados, aunque sin diferencia estadísticamente significativa (resultados no presentados en esta investigación). La mayor concentración absoluta de alfatocoferol en los sujetos con elevadas concentraciones de colesterol, no implica necesariamente que exista mayor cantidad de vitamina en el organismo, ya que al parecer se trata de una mayor movilización del alfatocoferol asociado con las lipoproteínas a expensas de menores concentraciones intracelulares, tal como lo refleja el estudio de Simon *et al.* (7) quienes reportaron que los sujetos

con hipercolesterolemia también presentaban menor concentración de alfatocoferol en los eritrocitos que los normocolesterolémicos. Además, es bien conocida la correlación existente entre la vitamina E y los niveles séricos de CT, tal como lo reportaron Mastroiacovo y Pace (45) cuando evaluaron a 60 niños y adolescentes de entre 1 y 16 años de edad que vivían en Roma, Italia.

Por otro lado, se ha encontrado que las concentraciones séricas de vitamina E también correlacionan significativamente con la concentración total de lípidos séricos (6). En estados de hiperlipemia se encuentran elevadas concentraciones de tocoferol en suero, cuando se compara con individuos normolipémicos e incluso se han registrado concentraciones mucho más bajas en sujetos hipolipémicos debido a la influencia de la concentración de lípidos circulantes (7). Por su parte, Meertens *et al.* (5) reseñan que debido al carácter liposoluble de la vitamina E, se considera que los niveles de dicha vitamina dependen de los lípidos séricos.

Cuando existen alteraciones en las concentraciones séricas de lípidos, se deben emplear las relaciones vitamina E/lípidos debido a la previamente mencionada correlación entre ambas variables, y evitar así errores en la clasificación de deficiencias de la vitamina (8). Las concentraciones séricas de la vitamina E en todos los grupos estudiados fueron inferiores al valor de referencia empleado como protección antioxidante (superior a 1.300 µg/dL) y 77,8% de todos los adolescentes evaluados presentaron niveles circulantes deficientes de vitamina E (<1.300 µg/dL), valor menor a lo reportado por Solano *et al.* (46), en adolescentes fumadores y no fumadores de Valencia (Venezuela), quienes informan que 98,5% de los adolescentes estudiados presentaron concentraciones séricas de vitamina E inferiores a 1.300 µg/dL. La frecuencia de alteraciones de las concentraciones séricas de vitamina E encontradas en la actual investigación también resultó inferior a la reportada por Carías *et al.* (47), ya que estos autores reportaron que todos los adolescentes pre-universitarios de Caracas evaluados en ese estudio, presentaban deficiencias en las concentraciones séricas de vitamina E.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación revelaron que la relación vitamina E/CT fue similar entre los grupos estudiados. Estos resultados difieren de los reportados por Viroonudomphol *et al.* (48), quienes encontraron que las relaciones vitamina E/CT y vitamina E/CT+TG en el sexo femenino, y la misma relación en el sexo masculino fueron significativamente más elevadas en los grupos normopeso en comparación con los que mostraron EP, cuando estudiaron la relación entre las medidas antropométricas, las concentraciones séricas de vitamina A y E, y el perfil lipídico en adultos con sobrepeso y obesidad de Bangkok, Tailandia. Por otro lado, en Venezuela, Sutil de Naranjo *et al.* (49) estudiaron las vitaminas antioxidantes y el perfil lipídico en 50 escolares cuyos padres habían padecido enfermedad arterial coronaria antes de cumplir 55 años y los compararon con

un grupo control de 46 escolares con padres sanos. Estos autores reportaron que a pesar de no haber encontrado diferencias significativas entre las concentraciones séricas de las vitaminas A, E y C entre ambos grupos, los valores de vitamina E estandarizada con relación a los lípidos CT o CT+ TG, fueron más bajos en el grupo en estudio que en el grupo control ($p<0,05$).

A pesar de que los adolescentes con EP y RI mostraron una tendencia a presentar mayores concentraciones séricas de CT (resultados no mostrados en esta investigación), la vitamina E y la relación Vit. E/CT que el resto de los grupos estudiados, se observó que la frecuencia de adolescentes con la vitamina E corregida con CT menor a 2,25 mmol/mol fue superior en el grupo de sujetos con EP y RI ($p<0,05$). Esos resultados reflejan que la cantidad de vitamina E (en mmol) presente en el suero de esos adolescentes con EP y RI es inferior a la cantidad de colesterol total (en mol) en el mismo suero, lo cual evidencia una menor capacidad antioxidante presente en estos adolescentes.

Tanto las concentraciones séricas de la vitamina E como de la vitamina A han demostrado ser un indicador preciso del estado antioxidante del organismo (5) (44). Particularmente, la vitamina A constituye una de las líneas de defensa del organismo ante los radicales libres que están implicadas en la patogenia de muchas enfermedades. El mecanismo de acción antioxidante de la vitamina A, comprende una acción barredora de radicales simples de oxígeno y radicales tioil, y podría estar relacionada con los procesos que involucran la expresión genética y diferenciación celular (50).

En el presente trabajo, tanto el grupo control como ambos grupos con EP presentaron concentraciones séricas inferiores al nivel aceptado de vitamina A con protección antioxidante (>80 µg/dL), lo cual generó de forma respectiva que 88,0%, 61,9% y 68,0% de los sujetos de los grupos control, con EP y sin RI, y con EP y RI presentaran una baja protección antioxidante aportada por la vitamina A (Fig. 1). Las concentraciones séricas de vitamina A reportadas en esta investigación superan a las reseñadas por Solano *et al.* (46) cuando evaluaron los niveles de las vitaminas antioxidantes en adolescentes fumadores (56,7±14,7 µg/dL) y no fumadores (47,8±13,2 µg/dL), y a las reportadas por Sutil de Naranjo *et al.* (49) (43,21±8,81 µg/dL) al evaluar los niveles de vitaminas antioxidantes y lípidos séricos en escolares de Valencia, Venezuela.

En esta investigación, la frecuencia en las alteraciones de las concentraciones de vitamina A fue inferior a las reportadas por Carías *et al.* (2009) (47). Estos autores evaluaron los indicadores bioquímicos del estado nutricional en adolescentes pre-universitarios de Caracas (Venezuela) y reportaron que todos los sujetos evaluados (n=94) presentaron concentraciones séricas de vitamina A menores a 80 µg/dL. De igual forma, las alteraciones en las concentraciones de vitamina A en

la actual investigación resultaron ser inferiores a la reportada por Solano *et al.* (46), quienes refirieron que el 96,9% de los adolescentes estudiados presentaban niveles circulantes deficientes de retinol.

En conclusión, los adolescentes con exceso de peso y resistencia a la insulina mostraron concentraciones séricas de Zn⁺⁺ inferiores a la de los adolescentes que presentaron exceso de peso pero sin resistencia a la insulina y a la de aquellos normopeso y sin resistencia a la insulina. Adicionalmente, en el primer grupo de adolescentes mencionados se observó una mayor frecuencia de sujetos con alteraciones en las concentraciones de vitamina E corregida por el colesterol total.

CORRESPONDENCIA

Dr. EDGAR ACOSTA GARCÍA
 Urb. El Remanso, lote 23D casa 44.
 SAN DIEGO, Estado Carabobo.
 Teléfono: 0241-8915640; 0241- 8672852, 0241-8915640,
 0412-0445423.
 E-mail: edgaracosta1357@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Molnar D, Decsi T, Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 1197-202.
- Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological system: Oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathologic* 2002; 30 (6): 620-50.
- Rodrigo R, Guichard C, Charles R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 111-27.
- Zamora J. Antioxidantes: Micronutrientes en lucha por la salud. *Rev Chil Nutr* 2007; 4 (1): 17-26.
- Meertens L, Ruido T, Díaz N, Naddaf G, Rodríguez A, Solano L. Relación entre lípidos séricos y estado de las vitaminas C y E como antioxidantes en adultos mayores venezolanos. *Arch Latinoam Nutr* 2008; 58 (4): 363-9.
- Márquez M, Yépez CE, Sutil-Naranjo R, Rincón M. Aspectos básicos y determinación de las vitaminas antioxidantes E y A. *Invest Clin* 2002; 43 (3): 191-204.
- Simon E, Paul JL, Soni T, Simon A, Moatti N. Plasma and erythrocyte vitamin E content in asymptomatic hypercholesterolemic subjects. *Clin Chem* 1997; 43 (2): 285-9.
- Gibson RS. Assessment of the status of vitamins A, D and E. En: *Principles of Nutritional Assessment*, New York: Oxford University Press; 1990.
- Gropper SS, Smith JL, Groff JL. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 5th edition. Belmont, CA: Wadsworth Cengage Learning, 2008.
- Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E and β -carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1322-6.
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres vivos. Asamblea Médica Mundial; Fortaleza, Brasil; 2013.
- Biosystems. Reagents & Instruments. Manual del Usuario. Barcelona, España; 2010.
- Matthews DR, Hosker JP, Rodenski AS, Navior BA, Treacher DF. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
- Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115 (4): 500-3.
- Roe J, Kuether C. Determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2-4 dinitrophenylhydrazine derivate of dehydroascorbic acid. *J Biol Chem* 1943; 117: 339-407.
- Bieri J, Teresa J, Tolliver B, Catignani G. Simultaneous determination of α -tocopherol and retinol in plasma or red cells by high pressure liquid chromatography. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2143-9.
- Márquez M, Yépez C, Sutil R, Rincón M. Vitaminas E y A: Aspectos básicos y su importancia en la Aterosclerosis Clínica de Dislipemias. Departamento de Farmacología. Escuela de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo, Valencia; 2003.
- Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stahelin HB, Eichholzer M, Ludin E. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1993; 57 (suppl): 787S-97S.
- Gey K. Vitamin E plus C And Interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *Biofactors* 1998; 7 (1-2): 113-74.
- Bender D. *Nutritional Biochemistry of the Vitamins*. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2003. pp. 109-30.
- World Health Organization. Technical Report Series No 854. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva 1995.
- Weiner J, Lourie S. *Practical Human Biology*. Londres, RU; Academic Press. 1981: 189 pp.
- WHO AnthroPlus for personal computers manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009. Disponible en: <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (Fecha de acceso: 10 de octubre de 2010).
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007; 85: 660-7.

25. Tanner J. Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity, 2 ed. Oxford : Blackwell, Scientific Publications; 1962.
26. Giménez-Millán, Papalae J, Berné Y, Castro M, Moreno JM, Alarcón OM, *et al.* Valores de referencia de cinc (Zn) y de cobre (Cu) séricos en escolares sanos procedentes de la ciudad de Barquisimeto, Venezuela. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* 2012; 43 (1); 44-8.
27. Acosta-García E, Galdona E, Barón MA, Concepción-Páez M, Velásquez E, Solano L. Zinc y cobre séricos y la relación zinc/cobre en un grupo de niños del sur de Valencia, Venezuela. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2010; 44 (1): 25-31.
28. Breidenassel C, Valtueña J, González-Gross M, Benser J, Spinneker A, Moreno LA, *et al.* Antioxidant vitamina status (A, E, C, and beta-carotene) in European adolescents – The HELENA Study. *Int J Vitam Nutr Res* 2011; 81 (4): 245-55.
29. Ennes FF, De Sousa VB, Mello NR, Franciscato SM, Do Nascimento D. Biomarkers of metabolic syndrome and its relationship with the zinc nutritional status in obese women. *Nutr Hosp* 2011; 26: 650-4.
30. Foster M, Samman S. Zinc and regulation of inflammatory cytokines: implications for cardiometabolic disease. *Nutrients* 2012; 4: 676-94.
31. Chen MD, Lin PY, Sheu W. Zinc status in plasma of obese individuals during glucose administration. *Biol Trace Elem Res* 1997; 60: 123-9.
32. Suliburska J, Cofita S, Gajewska E, Kalmus G, Sobieska M, Samborski W, *et al.* The evaluation of selected serum mineral concentrations and their association with insulin resistance in obese adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013 Sep; 17 (17): 2396-400.
33. Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SM. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinsulinemia in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res* 2004; 100: 137-49.
34. 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* 2012; 107 (3): 398-404.
35. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a protective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis* 2006; 187: 238-50.
36. Ruiz-Fernández N, Espinoza-Zavala M, González J, Leal-Herrera U, Reigosa-Yaniz A. LDL oxidada circulante y anticuerpos contra LDL oxidada según niveles de ácido úrico en mujeres con exceso de peso. *Arch Cardiol Mex* 2011; 81 (3): 188-96.
37. Eaton JW, Qian M. Interactions of copper with glycosylated proteins: possible involvement in the etiology of diabetic neuropathy. *Mol Cell Biochem* 2002; 234-5: 135-42.
38. Urbano M, Vitalle M, Yara J, Amancio O. Iron, copper and zinc in adolescents during pubertal growth spurt. *Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (4): 327-34.
39. Amare B, Moges B, Fantahun B, Tafess K, Woldeyohannes D, Yismaw G, *et al.* Micronutrient levels and nutritional status of school children living in Northwest Ethiopia. *Nutr J* 2012; 11: 108-20.
40. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1315S-215S.
41. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *PSEBM* 1999; 222: 196-204.
42. García-Díaz DF, Campion J, Milagro FI, Boque N, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Vitamin C inhibits leptin secretion and some glucose/lipid metabolic pathways in primary rat adipocytes. *J Mol Endocrinol* 2010; 45 (1); 33-43.
43. García OP, Ronquillo D, Caamaño MC, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study. *Nutr Metab* 2012; 9 (1); 9-12.
44. López G, Galván M. Relación del colesterol total con la concentración sérica de tocoferoles, un estudio probabilístico en preescolares mexicanos. *Arch Latinoam Nutr* 2011; 61 (2): 127-34.
45. Mastroiacovo P, Pace V. Plasma values of some antioxidant vitamins on healthy children. *Panminerva Med* 1994; 36 (4): 192-4.
46. Solano L, Meertens L, Abreu J, Amaná D, Araque L. Vitamina A, C y E en adolescentes venezolanos fumadores y no fumadores. *An Venez Nutr* 2001; 14 (1): 20-6.
47. Carías D, Cioccia AM, Gutiérrez M, Hevia P, Pérez A. Indicadores bioquímicos del estado nutricional en adolescentes pre-universitarios de Caracas. *An Venez Nutr* 2009; 22 (1): 12-9.
48. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Changbumrung S, Tungtrongchitr A, Phonrat B, *et al.* The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2003; 12 (1): 73-9.
49. Sutil de Naranjo R, Márquez M, Barrios de Jordán M. Niveles de vitaminas antioxidantes y lípidos en escolares con historia familiar de enfermedad arterial coronaria. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica* 2003; 22 (2): 172-80.
50. Axel DI, Frigge A, Dittman J, Runge H, Spyridopoulos I, Riessen R, *et al.* All-trans retinoic acid regulates proliferation, migration, differentiation and extracellular matrix turnover of human arterial smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49 (4): 851-62.

Recibido: 15 de junio de 2016

Aceptado: 26 de diciembre de 2016