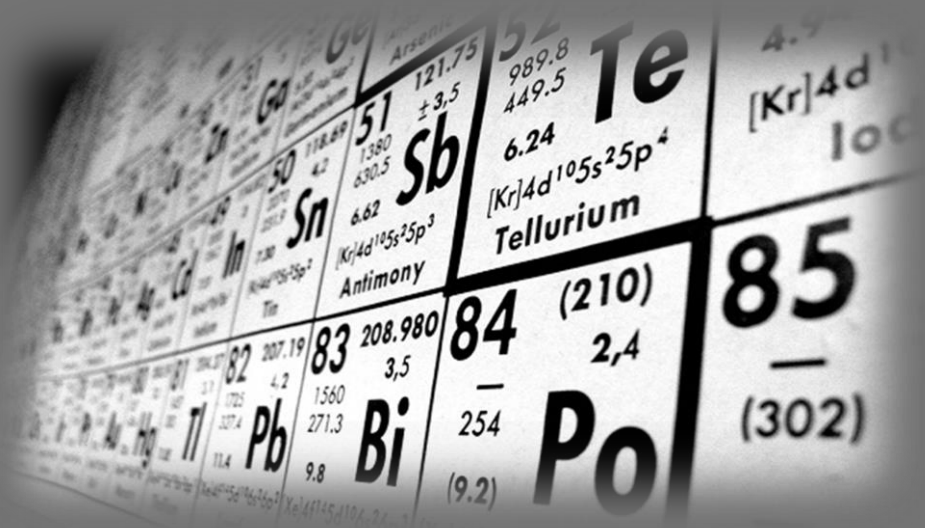


REGULACIÓN HORMONAL DE LOS ELEMENTOS TRAZA

HORMONAL REGULATION OF
TRACE ELEMENTS

TRABAJO FINAL DE GRADO



PABLO VALLE DE FRUTOS

TUTOR: J. F. ESCANERO MARCÉN



Universidad Zaragoza



GRADO EN MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
JUNIO 2016

REGULACIÓN HORMONAL DE LOS ELEMENTOS TRAZA

HORMONAL REGULATION OF
TRACE ELEMENTS

ALUMNO:

Pablo Valle de Frutos

TUTOR:

Jesús Fernando Escanero Marcén

DEPARTAMENTO:

Farmacología y Fisiología

TRABAJO FINAL DE GRADO

| ÍNDICE | Página |
|---|---------------|
| I. Resumen..... | 3 |
| II. Abstract..... | 4 |
| III. Introducción..... | 5 |
| a. Concepto de ET | 5 |
| b. Funciones de los ET | 6 |
| c. Regulación de los ET | 8 |
| d. Objetivos | 11 |
| IV. El hierro como modelo de regulación metabólica..... | 12 |
| a. Homeostasis del hierro | 13 |
| b. Su componente hormonal | 16 |
| c. Una miocina como reguladora del hierro | 19 |
| V. Regulación hormonal de otros ET..... | 20 |
| a. Relación entre los ET y el sistema hormonal del control glucídico | 21 |
| b. Relación entre los ET y el deporte | 27 |
| VI. Concepto de pleiotropía..... | 30 |
| VII. Propuesta..... | 32 |
| √III. Referencias..... | 34 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| ➤ Figura 1. Homeostasis del Fe..... | 13 |
| ➤ Figura 2. Absorción del Fe en el enterocito..... | 15 |
| ➤ Figura 3. Regulación hormonal del Fe basado en la hepcidina..... | 17 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| ➤ Tabla 1. Clasificación de los ET atendiendo a la vía de regulación de su balance..... | 10 |
| ➤ Tabla 2. Variaciones de concentraciones de varios ET tras la extirpación de diferentes glándulas endocrinas..... | 20 |
| ➤ Tabla 3. Resumen de las variaciones séricas y relaciones estadísticamente significativas hormona-ET..... | 29 |

RESUMEN

Los elementos traza (ET) son integrantes importantes de complejos como las enzimas, garantizando en última instancia un correcto funcionamiento del organismo. Fe, Zn, Se, Cu, Mn, I, etc., aparecen en muy pequeñas cantidades pero es esencial que se mantengan en unos rangos de normalidad. Para ello existen mecanismos de regulación homeostática, genética y hormonal. Esta última se ve implicada en alteraciones de los ET subsecuentes a patologías endocrinológicas, como la diabetes. También se han observado oscilaciones en situaciones que, aunque sean fisiológicas, provocan un cambio en los niveles hormonales. La presente revisión bibliográfica recoge el comportamiento que presentan los ET ante enfermedades que afectan al sistema endocrino, principalmente las relativas al metabolismo de los glúcidos. Experimentos con atletas bien entrenados sometidos a ejercicio físico progresivo hasta la extenuación han demostrado un aumento sérico de Se y Zn, así como han descartado la variación significativa de Mn y Co. El aumento de Se se ha relacionado con el de hormonas como la aldosterona, calcitonina, TSH, adrenalina y cortisol; el Zn, por su parte, con aldosterona, PTH, calcitonina, adrenalina, noradrenalina y cortisol. Respecto a la regulación hormonal de los ET se concluye que el modelo de estudio de la endocrinología experimental no es aplicable debido a la pleiotropía. El conocimiento de las múltiples dianas en las que los ET desempeñan sus funciones puede dirigir el estudio sobre su regulación hacia una perspectiva basada en la genética, de forma más o menos análoga a la ya conocida ejercida por la eritroferrona y la hepcidina sobre la homeostasis del Fe.

Palabras Clave: Elementos traza, homeostasis, regulación hormonal, hepcidina, pleiotropía.

ABSTRACT

Trace elements (TE) are important components of complexes such as enzymes, ensuring at the end proper functioning of the organism. Fe, Zn, Se, Cu, Mn, I, etc., appear in very small quantities but it's essential that they remain within normal ranges. For this there are homeostatic, genetic and hormonal mechanisms of regulation. The last one is involved in subsequents to endocrinological diseases TE alterations, such as diabetes. Furthermore, fluctuations have been observed in situations that, even though they are physiological, cause a change in hormone levels. This review contains the behavior of TE in several conditions affecting endocrine system, especially those related to carbohydrate metabolism. Experiments with well-trained athletes undergoing progressive exercise to exhaustion have demonstrated increased Se and Zn serum levels, and have ruled out the significant variation of Mn and Co. The increase of Se is related to hormones such as aldosterone, calcitonin, TSH, epinephrine and cortisol; Zn, meanwhile, is related to aldosterone, PTH, calcitonin, epinephrine, norepinephrine and cortisol. Regarding the hormonal regulation of TE it is concluded that the model of experimental endocrinology is not applicable due to pleiotropy. Knowledge of multiple targets in which TE perform their duties can lead the study on its regulation to a perspective based on genetics, in a more or less analogous way to the known exerted by erythroferrone and hepcidin on Fe homeostasis.

Keywords: Trace elements, homeostasis, hormonal regulation, hepcidin, pleiotropy.

INTRODUCCIÓN

CONCEPTO DE ELEMENTO TRAZA

Los elementos traza (en adelante ET), son aquellos nutrientes que aparecen en cantidades ínfimas en el organismo pero resultan necesarios para llevar a cabo funciones vitales [1]. Tan ínfimas concentraciones suponen tan sólo el 0.012% del peso corporal: menos de 9 g para el arquetipo fisiológico (hombre de 170 cm de altura y 70 Kg de peso y mujer con una talla de 162 cm y un peso de 62 Kg que realizan una actividad moderada y viven en un ambiente templado) [2]. De estos 9 g se estima que la mitad son de Fe (4'5 g), sin duda el ET más cuantioso de nuestro organismo. Por detrás de éste figuran el F, el Zn (entre 1'4 y 2'3 g) y el Cu (con unos 80 mg). Estos metales son los ET más activos, pero no los únicos. Considerados también ET son los denominados elementos ultratrazas. Esta subdivisión acoge a todos aquellos que no superan los 20 mg en el arquetipo fisiológico. Ejemplos de ultratrazas son los 12 - 20 mg de Mn o el 1'1 mg de Co, pero estaría incluido cualquier elemento que se presente en el cuerpo por debajo de mencionadas cantidades [1].

Esencialidad

Los ET presentan una característica que cabe destacar: la esencialidad. Significa que son necesarios para la vida, o lo que es lo mismo, que su ausencia o carencia conduce a la muerte. Resulta imposible reproducir condiciones de ausencia severa (sobre todo porque se requieren en muy bajas concentraciones), por lo que Mertz [1] da una definición posterior y más aceptada que cataloga un elemento de “esencial cuando su ingreso deficiente determina invariablemente la disminución de una función de óptima a subóptima y cuando su administración (y no la de otros elementos) en cantidades fisiológicas y/o adecuadas previene o cura esta alteración”. Arnon y Stout [2] enuncian los siguientes criterios de esencialidad, que amplían los de Mertz:

- a) Una deficiencia hace imposible, para la planta o el animal, completar el ciclo reproductivo o vegetativo de su vida.
- b) Tal deficiencia es específica para el elemento en cuestión y puede ser corregida o evitada administrándose ese elemento de manera aislada.

- c) El elemento mineral está implicado directamente en la nutrición de la planta o el animal, fuera de su posible intervención en la corrección de algún estado microbiano o químico procedente del medio exterior.

FUNCIONES DE LOS ET

Esquemáticamente, se podría decir que los ET actúan a cinco niveles [1]:

1. Componente o activador de enzimas o proteínas con función vital:

La función de las enzimas es catalizar reacciones de anabolismo y catabolismo celular fundamentales para mantener la homeostasis corporal. Es decir, confieren un dinamismo a las reacciones metabólicas que hace que el tiempo no sea excesivo, que pueda lograr asegurar la vitalidad, al menos desde el punto de vista metabólico, del organismo. Un defecto de estas enzimas provoca un desvío en distintos puntos de las rutas metabólicas en las que intervienen. Salvo los ribosomas, que se componen de ARN, las enzimas son proteínas y según la afinidad de los metales por las mismas se puede hablar de enzimas metal-activadas (complejos metal-enzima) y metaloenzimas.

2. Unidad estructural de proteínas y hormonas:

Ciertas proteínas con funciones vitales poseen como componente fundamental uno de los ET, como bien se sabe en los casos del Fe y la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos; el Co en la vitamina B12, el Cr en la cromodulina, el Cu en la ceruloplasmina, el Zn y el I en varias hormonas. Entre ellas cabe destacar la participación del Zn en la síntesis, almacenamiento y secreción de insulina. Por parte del I por todos es conocida la afección del tiroides por este metal, indispensable para la generación de las hormonas tiroideas.

3. Parte de proteínas de unión o almacenamiento (especialmente las metalotioneínas y otras como los “dedos de Zn”):

En 1991 se identificaron unas proteínas de bajo peso molecular que se encontraban en el interior de muy variadas células de todo el organismo, principalmente en citoplasma, lisosomas y núcleo. Recibieron el nombre de metalotioneínas, pues como característica

destacable presentan una gran concentración de grupos sulfhidrilo capaces de unir metales esenciales y no esenciales sin la necesidad de puentes disulfuro, aminoácidos aromáticos ni histidina. Aún no se conoce claramente su utilidad, pero sí que se ha propuesto su intervención en la protección contra metales pesados, control sobre el metabolismo del Cu y el Zn, estabilización de membranas celulares, activación de apoenzimas, purificación de radicales libres, regulación de la expresión de ciertos genes, protección frente al estrés oxidativo, adaptación al estrés, efectos antiapoptóticos y modulación del crecimiento neuronal.

Los “dedos de Zn” son unos pequeños dominios proteicos centrados por uno o más átomos de Zn encargados de mantener la estabilidad estructural de las proteínas en las que se encuentran. Son proteínas con infinidad de localizaciones y funciones, entre las que destacan los factores de transcripción de ADN, la superfamilia de hormonas sexuales y tiroideas y la familia que incluye el gen BRCA1 de susceptibilidad para el cáncer de mama y ovario. Además de esta función de conformación de la estructura terciaria de las proteínas se ha postulado que los “dedos de Zn” puedan intervenir en tareas de reconocimiento de ARN y otras proteínas, propiciando también interacciones proteína-proteína.

4. Interactuando con vitaminas lipo e hidrosolubles:

Se han descubierto relaciones entre el retinol (vitamina A) y los metales Fe, Zn y Cu; entre la vitamina E (α -tocoferol) y el metabolismo del Fe y el Cu; de la misma manera la vitamina D tiene un rol protagonista en la homeostasis del Ca, el Mg y el P en humanos. El calciferol aumenta la absorción intestinal del Zn, el Cu, el Fe y otros cationes en otras especies. Se ha observado que una administración de vitamina K en ratas eleva la concentración hepática de Fe. El Co es uno de los integrantes de la vitamina B₁₂.

5. Iones metálicos libres:

Un ejemplo es el F ejerciendo su acción sobre la estructura cristalina del hueso y el esmalte dentario, o el Si, facilitando la estructura cuaternaria de carbohidratos y proteínas.

REGULACIÓN DE LOS ET

Previamente a hablar de la regulación de los ET, y más concretamente de la hormonal, es preciso presentar el concepto de homeostasis.

Homeostasis.

Concepto introducido por Cannon, en 1927, por el cual se refería al esfuerzo cooperativo que realizan todos los sistemas del organismo para mantener constantes las condiciones internas del mismo, lo que él llamó *Equilibria*. El organismo, por el hecho de pertenecer a un medio, se relaciona con él y varía sus condiciones. También por realizar diferentes funciones estas condiciones cambian, fluctúan. No se trata de mantener esas condiciones inmóviles, lo cual es imposible, sino en unos rangos *relativamente constantes* que permitan la vida [3].

Por tanto, dentro del concepto de homeostasis cabe distinguir dos objetivos: el balance tanto de materia como de energía (en otras palabras, la manera en que el organismo se relaciona con el medio externo) y la distribución de estos elementos dentro del propio organismo (es decir, la forma en que llega al tejido de destino, donde realizará su función). Involucra procesos de absorción y excreción para lograr el primer objetivo; de transporte y almacén para cumplir con el segundo. El organismo cuenta con diferentes mecanismos para coordinar al resto de sistemas y lograr dicho equilibrio, pero el presente trabajo se interesa por el hormonal.

Tipos de regulación de los ET [2]

- a) Homeostática: A partir de la definición anterior, la regulación homeostática habla de una tendencia de los elementos a distribuirse en concentraciones adecuadas en los lugares de acción siguiendo un criterio jerárquico, de manera que siempre que sea necesario fluctuarán de los lugares menos fisiológicamente importantes a los más. Esto permite que incluso en estados carenciales no muy acentuados o pasajeros no se afecten las funciones primordiales. En un primer momento se asegurarán de mantener sus concentraciones suficientes en aquellos lugares de acción principales para la inmediata supervivencia (como enzimas); en un segundo momento en los sitios donde los ET mejoran los procesos, sin ser imprescindibles (por ejemplo, proteínas de transporte); y por último, en depósitos de reserva.

- b) Endocrina: La referida en este trabajo. Se basa en el ejercicio de dos mecanismos puestos en marcha por hormonas. Se puede tomar como ejemplo el caso del Na, bien conocido:
- I. El primero consiste en actuar sobre la síntesis proteica. Dichas proteínas pueden ser intracelulares: Actuando a nivel de membrana para manejar el tráfico de electrolitos (bombas, intercambiadores, canales, receptores de endocitosis) o gestionando su almacenaje. También pueden ser extracelulares, principalmente vehiculizando los ET en el plasma. Este mecanismo presenta sus efectos a largo plazo.
 - II. El segundo modula la actividad de proteínas de membrana como bombas, intercambiadores y canales. En el ejemplo del Na, la aldosterona estimula los receptores de mineralocorticoides del túbulo contorneado distal para hacer a la cara apical de la membrana permeable al Na y al K. Además pone en marcha las bombas Na^+/K^+ basolaterales [4].
- c) Genética: Un buen ejemplo es la regulación ejercida por los IRE (elementos de respuesta al Fe). El mRNA de la ferritina (proteína encargada del almacenamiento del Fe) contiene distintos elementos como éste. Ante una baja concentración de Fe, las IRP (proteínas de respuesta al Fe) se unen al IRE en posición 5' UTR para reducir su traducción. En cambio, unido al ubicado en 3' UTR amplifica la estabilidad del mRNA [5].

Aproximación histórica a la regulación hormonal

La idea de que la homeostasis de los ET pueda estar regentada, o al menos en parte, por hormonas nace en los años 50 del siglo pasado, al observarse que los niveles séricos de Sr respondían a los niveles de Ca. Lo que en un primer momento se pudo considerar como una regulación puramente homeostática, debido a que comparten rutas metabólicas, planteó la duda de que no fuera el propio nivel de Ca el que afectara al de Sr sino sus reguladores endocrinos. De esta manera, se propuso que el Sr podría obedecer a las mismas hormonas a las que lo hace el Ca [6]. Posteriormente se han relacionado más hormonas a las oscilaciones de los ET, como hizo Chausmer en los años 80 con la calcitonina y el Zn [7].

A partir de las antedichas observaciones se iniciaron estudios con el objetivo de revelar los mecanismos hormonales usados por el organismo. Para ello hay que presumir que se trate de uno de dos: que todos los ET compartan un mismo mecanismo de regulación principal, aunque luego tenga particularidades que se adapten a cada uno, o bien que cada uno posea un sistema propio. Como el primero puede resultar demasiado simplista y el segundo parece una transgresión del principio de economía que cumplen los sistemas fisiológicos, el planteamiento que más fuerza adquiere es el de que existan varios sistemas a los que se adscriban los diferentes ET en función de su naturaleza (alcalinos – sistema renina-angiotensina-aldosterona, alcalinotérreos - metabolismo fosfocálcico a través de la PTH y la calcitonina- y otros, como el Zn, el Cu y el Fe, aún por concretar). Para este último grupo se desconoce si comparten o no uno o varios sistemas de regulación, por lo que en un apartado venidero se planteará uno de los mecanismos mejor conocidos (el Fe) para tratar de determinar si el resto se ajusta al mismo [2].

Clasificación de los ET para la regulación hormonal

En la tabla 1 se indica una clasificación de los ET empleando un criterio homeostático:

| Grupo | Elementos | Control homeostático |
|----------------------|--|--|
| Elementos catiónicos | Fe, Zn, Cu, Mn | Absorción variable Hígado y tracto gastrointestinal |
| Elementos aniónicos | Cr, B, Se, Mo, I | Absorción intestinal eficaz, prácticamente total Excreción renal |
| Complejos orgánicos | Selenoaminoácidos (Se), factor de tolerancia de la glucosa (Cr), cobalamina (Co) | Mediada por los complejos a los que pertenecen |

Tabla 1. Clasificación de los ET atendiendo a la vía de regulación de su balance. Escanero et al [8].

Gracias a sus estados de oxidación o valencias, cada elemento interactuará de diferente manera con los ligandos existentes, ya sean genéricos o selectivos. Así, encuentran un emplazamiento específico tanto físico como metabólico dentro de todo un sistema. Esta especificidad asegura que cada elemento se halle en las concentraciones apropiadas y en la forma perfecta en cada etapa de la secuencia metabólica para realizar su función. En el momento en que se comprometen alguna de estas dos características (forma y concentración) se producen alteraciones que ulteriormente pueden significar patologías. Estas alteraciones no tienen por qué traducirse siempre en enfermedades, pero sí que afectarán a funciones como la absorción intestinal, el transporte plasmático por proteínas, la captación hepatocelular y en otros tejidos, los sitios de unión a nivel intracelular... que suponen, en resumidas cuentas, un compromiso tanto del balance como de la distribución de los ET y, finalmente, de la homeostasis, como se indicaba anteriormente [9].

OBJETIVOS

El presente trabajo revisará la bibliografía existente a este respecto con la intención de determinar:

- a) Si en diferentes enfermedades que implican alteraciones hormonales se da una correlación con la concentración de los ET.
- b) Si otras situaciones fisiológicas excepcionales que experimentan variaciones séricas hormonales, como el deporte, producen alteraciones séricas en los ET y cómo se correlacionan.

EL HIERRO COMO MODELO DE REGULACIÓN METABÓLICA

El Fe es el elemento traza más investigado. Se han descrito multitud de enfermedades desde la antigüedad tanto por su déficit como por un exceso en el organismo, originando acúmulos, y por eso ha resultado más atractivo para estudiar sus mecanismos de regulación. Este metal está involucrado en funciones vitales como el transporte de oxígeno (seguramente la más comúnmente conocida), síntesis de ADN, operaciones metabólicas y respiración celular. Su capacidad de intercambio de electrones le permite implicarse en reacciones muy variadas, como la de Fenton, generando también radicales libres. Estos radicales son responsables de situaciones perjudiciales como el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y el daño en el ADN [10]. Por lo tanto, es necesario un estrecho sistema de control de la homeostasis que mantenga el nivel de Fe suficiente para cubrir las necesidades metabólicas pero insuficiente para provocar estrés oxidativo y daño celular a nivel del ADN, proteínas y membrana [11].

HOMEOSTASIS DEL HIERRO

A continuación, se usará el Fe como oligoelemento modelo para comprender cómo se estudia la homeostasis de los diferentes elementos traza, por ser éste el más antiguamente conocido y detalladamente estudiado. El balance del Fe es un ciclo prácticamente cerrado basado en una cantidad de 3'5 a 4'5 g en el arquetipo fisiológico masculino y 2'5 g en el femenino (conceptos explicados anteriormente). De una forma simplista (ilustrada en la *Figura 1*) se puede decir que la ruta de un átomo de Fe comienza con su absorción en la luz del duodeno y primera mitad del yeyuno. Sale del enterocito unido a la transferrina, proteína plasmática que lo transporta a la médula ósea para dar lugar a la línea roja sanguínea. Como parte de un eritrocito maduro recorre el sistema circulatorio una media de cuatro meses hasta que, agotado, el hematíe es eliminado por los fagocitos del bazo. El Fe se separa de la hemoglobina degradada y comienza un nuevo ciclo al unirse de nuevo a la transferrina. Una mínima parte del Fe difiere de este camino para destinarse a su almacenamiento o su inclusión en mioglobina y enzimas respiratorias [8].

Aunque la forma de obtener Fe exógeno es la vía intestinal, la principal fuente para que la médula sintetice los doscientos mil eritrocitos diarios es el reciclaje de los destruidos por el sistema reticuloendotelial. Los macrófagos, principalmente del bazo pero también del resto del organismo, consiguen entre 10 y 20 veces más Fe que el intestino y los cambios en el flujo del metal a través de la primera vía afectan a su homeostasis más rápido que por la segunda [11].

A lo largo del día se producen unas pérdidas endógenas medias de 1 a 2 mg (0'7 mg de eliminación fecal; 0'1-0'3 mg de eliminación urinaria; 0'2-0'4 mg cutánea y, en el caso de la mujer, habría que añadir 0'5-1 mg durante la menstruación) que son repuestas por unos ingresos equivalentes. Sabiendo que en términos generales la absorción intestinal del Fe es considerada de un 10%, para igualar el balance de pérdidas anteriormente expuesto (1-2 mg/día) necesitaremos una ración diaria de 10 a 20 mg. El porcentaje de absorción del 10% es una estimación media, pues varía principalmente en función de la presentación que tenga el Fe en la dieta (hémico, no hémico o sales de Fe) y la ingesta de alimentos que la mejoran (vitamina C) o la dificultan (taninos, fitatos, calcio, fósforo, fibras) [8].

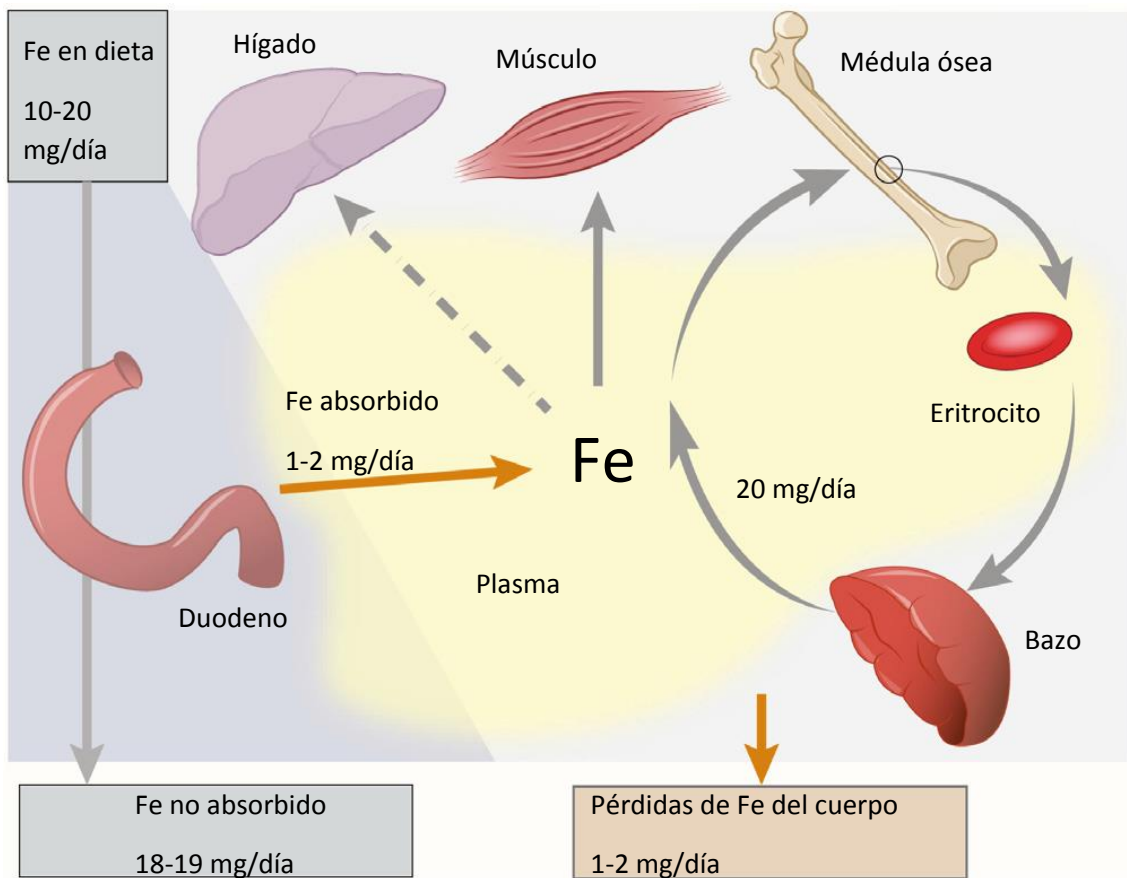


Figura 1. Homeostasis del Fe. El Fe plasmático procede de la absorción duodenal y del reciclaje del bazo tras la fagocitosis. Brissot et al [12].

El mecanismo de absorción del Fe consiste en un transporte activo a través de los enterocitos del primer tramo del intestino delgado (duodeno y parte del yeyuno proximal) [8]:

Hierro hémico: Constituye un 40% del Fe contenido en los alimentos. El grupo hemo es liberado de la hemoglobina y la mioglobina por las proteasas de los jugos gástrico, pancreático e intestinal. Este grupo ya está listo para la entrada en el enterocito sin necesidad de ninguna modificación más, siendo la forma de Fe mejor absorbible y sin poder verse afectada por quelantes. El grupo hemo se introduce en la célula intestinal, unas veces tal cual y otras vehiculado por el sistema vesicular. Una vez allí, la hemo oxigenasa libera el Fe de la porfirina para que se mezcle con el Fe libre intracelular. Pasa por unirse con la mobilferrina y con la paraferitina, quien lo reduce para poder incluirse en los distintos sistemas que usan Fe (proteínas hémicas, ferritina y proteínas transportadoras con la membrana serosa como destino).

Hierro no hémico: Supone el 60% del Fe de nuestra dieta, principalmente en forma férrica. El pH ácido del estómago lo reduce a Fe ferroso para que pueda ser absorbido por el enterocito. Allí, las microvellosidades cuentan con un sistema facilitado por la beta 3 integrina y la mobilferrina. Una vez dentro el Fe se une al complejo de la paraferitina (compuesto por una integrina, una mobilferrina y flavin monooxigenasa), que lo reduce para hallarse en el mismo punto de la ruta que dejamos al Fe hémico en el epígrafe anterior: la unión a proteínas, especialmente transferrina.

La incorporación a la sangre fue un tema confuso durante un tiempo. La existencia de receptores de la transferrina en el polo basal y espacios basolaterales hizo pensar que éste era el sistema empleado, pero estudios con modificaciones del Fe y distribución de los receptores parecieron discordar. Se conoce que, aunque el mecanismo concreto no esté aclarado, diferentes elementos de bajo peso molecular (vitaminas, aminoácidos) están involucrados en que se atraviese la membrana basal [8]. Los tejidos que exportan Fe de su interior al plasma son la membrana basolateral de los enterocitos duodenales, los macrófagos del sistema reticuloendotelial, los hepatocitos y las células placentarias. En todos se ha podido identificar un único transportador, aunque común, que recibe el nombre de ferroportina. Esta proteína aumenta su aparición en macrófagos y enterocitos cuando la eritropoyesis se realiza bajo condiciones de ferropenia. En estos casos se postula que se incrementa la expresión de

ferroportina simultáneamente al descenso de la hepcidina para que el Fe de células como los eritroblastos (donde la proteína tiene una aparición especialmente elevada) se destine a tejidos más sensibles a la falta del metal. Para que pueda ejercer su función el Fe intracelular debe oxidarse, pasando nuevamente de Fe(II) a Fe(III). La operación corre a cargo de las ferroxidasas: hephaestina en las células duodenales y ceruloplasmina en cualquiera [11].

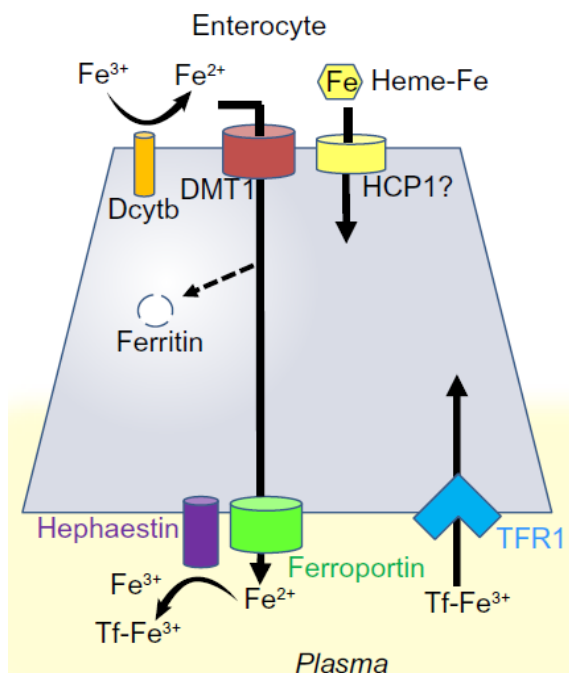


Figura 2. Absorción del Fe en el enterocito. Dcytb, citocromo duodenal; DMT1, transportador inespecífico de metales divalentes; HCP1, transportador del grupo hemo; TFR1, receptor de la transferrina. Brissot et al [12].

En un primer momento se pensó que la regulación del Fe podía partir del control de la absorción, produciéndose un bloqueo de la mucosa hacia el metal tras haber estado en contacto recientemente. Con el tiempo los distintos experimentos fueron rechazando esta idea pero sí se confirmó que, ante la administración de unas dosis cada vez más altas de Fe, la absorción total aumentaba aunque en términos relativos la absorción del metal decreciera progresivamente. Esto viene a significar que en individuos con ferropenia se absorbe más y en la sobrecarga menos que en estados normales. Se descubrió igualmente que las células de mucosas de individuos con déficit de hierro presentaban baja ferritina, pues para su síntesis necesita la presencia del elemento. El hallazgo desmontó la creencia de que esta proteína se encargaba de favorecer la absorción en situaciones de ferropenia [8].

En la actualidad se entiende que el mecanismo de la absorción se regula 1.- desde el polo luminal del enterocito y 2.- desde la porción serosa, es decir, el enterocito gestiona el Fe que introduce y el que transfiere al sistema vascular. Para ello puede valerse de la ferritina y la transferrina: ante el exceso de Fe la ferritina aumenta en estas células (así atrapa dicho exceso y lo pierde con la descamación) y la transferrina baja. Por el contrario, con el déficit desciende la ferritina y aumenta la transferrina y apotransferrina para que el aporte a la sangre se incremente. Otra proteína implicada podría ser la mobilferrina del citoplasma apical, funcionando homológamente a la ferritina [8].

Tras analizar los mecanismos de regulación del balance del Fe se procede a analizar cómo se distribuye por los distintos sistemas del organismo gracias a la captación por parte de sus células. Se han descrito tres vías de entrada que convergen en una única, la cual emplea el complejo mobilferrina-integrina. Dos de las vías unen la transferrina a receptores, uno específico y otro inespecífico (por lo que sólo actúa a concentraciones normales de transferrina); y la tercera emplea la hemooxigenasa para liberar el Fe del complejo hemo [8].

SU COMPONENTE HORMONAL

Diversos estudios a partir del año 2000 muestran la existencia de una hormona peptídica producida principalmente en el hígado (también se expresa en riñón, corazón y pulmones) respondiendo a los niveles de Fe e inflamación: la **hepcidina** se postula como la centinela de los mecanismos homeostáticos de este metal (ver *Figura 3*). Su síntesis cuenta con cuatro vías de regulación, sobre todo influidas por los niveles de Fe y convergentes en el interior del hepatocito [10, 12]:

1. Vía BMP/SMAD: También conocida como la vía de la hemojuvelina, se pone en marcha a las horas de la sobrecarga de Fe porque detecta su aumento sérico. *BMP: proteínas morfogenéticas óseas.*
2. Vía ERK/MAPK: Desencadenada ante un aumento de Fe dentro del hepatocito. Se correspondería con una respuesta tardía a aumentos de Fe, por tanto, en sus localizaciones de almacén. Confluye con la vía 1, pues también se vale de las proteínas SMAD. *ERK: kinasas reguladas por señalización extracelular. MAPK: kinasa activada por mitógenos.*

3. IL-6: Es la única vía dependiente de la inflamación.

4. Eritroferrona: Única vía negativa, esta hormona sintetizada en la médula ósea ante situaciones de hipoxia y/o anemia disminuye la expresión de hepcidina.

Las tres primeras son vías positivas: cuando aumentan tanto las concentraciones de Fe (ya sea en plasma o intracelular) como la inflamación estas vías de activación inducen la expresión del mRNA de la hepcidina. Esta proteína interactúa degradando y provocando la internalización de la ferroportina a dos niveles: por un lado en los enterocitos, disminuyendo así la absorción duodenal. Por otro, en los macrófagos del bazo, reduciendo la eritrofagocitosis y, de esta manera, el Fe procedente de la degradación de los glóbulos rojos. El resultado final es una disminución del Fe plasmático. Este mecanismo de regulación, como se reconoce en la cuarta vía, actúa al revés cuando la intención es aumentar el Fe sérico.

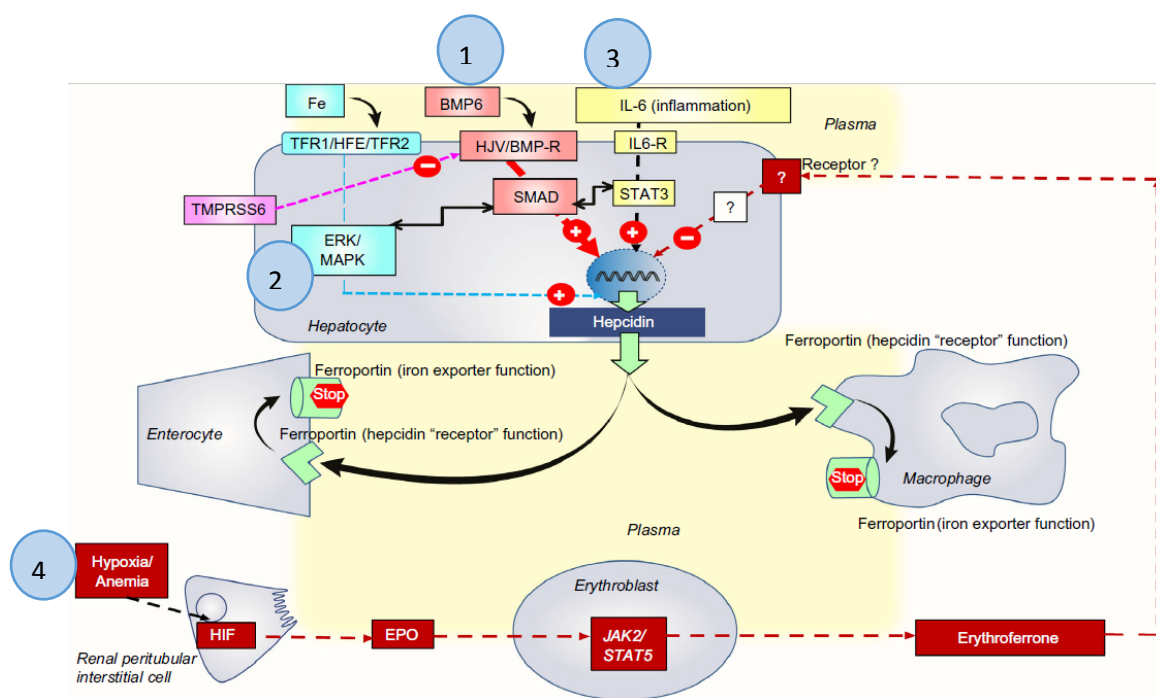


Figura 3. Regulación hormonal del Fe basado en la hepcidina. *Brissot et al [12].*

Patologías como la hemocromatosis hereditaria ilustran un fallo en la regulación de la hepcidina, de manera que ante una sobrecarga de Fe ésta disminuye y el metal se sigue internalizando en lugar de aumentar para bloquear la actividad de la ferroportina – tal y como ocurriría en un sujeto sano. Se ha visto una implicación de la hepcidina y citoquinas proinflamatorias en la alteración de la fisiología del Fe que desemboca en la llamada anemia de procesos crónicos. Esta patología es subyacente a otras enfermedades como infecciones, cánceres hematológicos y sólidos, afecciones de tipo autoinmune [11].

Sólo se conoce la vía transcripcional para regular la hepcidina, si bien es cierto que se han identificado hasta el momento tres formas de incidir en su expresión [11]:

Nivel de Fe: Las hemocromatosis hereditarias son causadas por disrupciones homocigóticas de genes como el HFE, TfR2 y la hemojuvelina (HJV). En ellas se han observado, además de la sobrecarga de Fe propia de la enfermedad, niveles muy bajos de hepcidina. La localización en la membrana basolateral de las proteínas de TfR2 y HJV hacen pensar que gracias a su contacto con la sangre actúan como señalizadoras del nivel de Fe para la expresión de hepcidina.

Inflamación e infecciones: La interleucina 6 parece ser la encargada de inducir la síntesis de hepcidina durante procesos inflamatorios actuando sobre los hepatocitos. De esta manera se produce la anemia secundaria a procesos crónicos. Disminuir el Fe ante infecciones supone un factor limitante de la reproducción de bacterias, muy importante para la inmunidad ante patógenos.

Hipoxia, anemia y factores eritroides: En estos casos se activa la eritropoyesis en la médula ósea. No se conoce bien, pero se ha propuesto que ciertas moléculas que allí residen (GDF15, TWSG1 y EPO) ejerzan una señal supresora de la síntesis de la hepcidina.

Los factores eritroides mencionados en el último punto se investigaron a partir de la suposición de que tendría que existir algún mecanismo de regulación del Fe independiente de los niveles de Fe almacenados en el organismo; una señal que movilizara el Fe desde sus reservas ante situaciones de anemia y en respuesta a la EPO y que, al revés, fuera inhibido tras

una transfusión de sangre y bloqueara la expresión de la hepcidina. Ante la necesidad de dar respuesta a esta pregunta se identificaron como aspirantes al cargo el GDF15 y el TWSG1, pero con poco valor (de hecho los niveles de GDF15 ni siquiera se relacionan con los de hepcidina) [13].

UNA MIOCINA COMO REGULADORA DEL Fe

Continuó la búsqueda y se descubrió que una miocina, conocida como mionectina o C1q tumor necrosis factor alfa-related protein isoform 15 (CTRP15), podría ajustarse a los requisitos. La posteriormente llamada eritroferrona (pues su función como reguladora del Fe se ha visto preponderar frente a la de miocina) es una proteína producida por los eritroblastos ante el estímulo de la EPO capaz de suprimir la síntesis de hepcidina para aumentar la extracción de Fe de las células al plasma. Para demostrarlo, *Kautz et al.* [14] usaron ratones desnudos de eritroferrona. Se observó que la expresión de la hepcidina quedaba totalmente suprimida ante una hemorragia y mostraron niveles bajos de hemoglobina, indicativo de un fallo en la eritropoyesis. Ante la anemia de procesos crónicos, la eritroferrona se expresa en bazo y médula ósea para contribuir a la movilización del Fe y recuperación. Esta singular proteína relaciona la regulación del Fe con la práctica de ejercicio (que parecía no contemplarse salvo en casos de condiciones extremas, con falta de oxígeno o grandes altitudes, etc.) y con la alimentación. Por un lado entendemos que la función principal de la eritroferrona es regular el metabolismo del Fe ante pérdidas de sangre o mediante el ejercicio en grandes alturas como respuesta a la EPO. Por otro, con la ingesta y el ejercicio continuo (no necesariamente a grandes alturas) los miotubos también la sintetizan para que desarrolle su función como miocina: para desencadenar la absorción de ácidos grasos en los miocitos y hepatocitos y para sintetizar mioglobina en el músculo. Cabe pensar, por tanto, que ambas funciones puedan relacionarse entre sí. Aunque aún no se ha demostrado experimentalmente, desde el plano teórico sería posible que con el aumento de mionectina por ejercicio prolongado se active la vía 4 de la *Figura 3* y, por tanto, un aumento del Fe sérico como en los casos mediados por la EPO, cuya ruta parte de la médula ósea en vez del músculo. Tampoco es descabellado pensar en el mecanismo inverso – en pérdidas de sangre y ejercicio a grandes altitudes aumente la eritroferrona y, por su acción como mionectina, potencie la formación de mioglobina en el músculo. Se ha comprobado que ratones con falta de receptor 2 de la transferrina muestran una anemia intensa y una respuesta eritropoyética: aumento del número de eritrocitos en sangre, de células nucleadas en médula ósea y de los niveles de eritroferrona en bazo [13].

REGULACIÓN HORMONAL DE OTROS ELEMENTOS TRAZA

La forma de estudiar la regulación hormonal de los ET es, primeramente, observando una relación de causalidad entre las variaciones hormonales en suero y las de los ET. Para obtener dichos cambios se recurre a experimentos en los que se controle el nivel de las hormonas introduciéndolas de forma exógena, estimulando, bloqueando o extirpando las glándulas. Otro método consiste en extirpar las glándulas, presenciando un efecto, y posteriormente ver cómo se corrige al añadir la hormona al torrente circulatorio. A título histórico, Allain y Leblondel [15] publicaron una revisión de diferentes experimentos que empleaban estas estrategias de investigación experimental extirpando diferentes glándulas endocrinas a ratas. Mediante tiroparaidectomías, adrenalectomías e hipofisectomías, se objetivaron cambios en los niveles de Sr, Cu, Zn y Fe en varios órganos, como se muestra en la *Tabla 2*. Las alteraciones obtenidas tras la adrenalectomía fueron corregidas con la posterior administración exógena de dexametasona y desoxicorticosterona.

| Glándula extirpada | Tiroides+paratiroides | Adrenales | Hipófisis |
|--------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Sr | ↓ Plasma | ↑ Plasma ↑ Corazón | |
| Cu | ↑ Plasma ↑ Hígado | ↑ Hígado ↓ Riñón | = |
| Zn | ↓ Plasma ↑ Hígado | | ↑ Hígado ↑ Riñón |
| Fe | ↑ Hígado ↑ Riñón ↑ Corazón | | ↑ Hígado ↑ Riñón ↑ Corazón |

Tabla 2. Variaciones de concentraciones de varios ET tras la extirpación de diferentes glándulas endocrinas. Elaboración propia a partir de los resultados publicados por Allain y Leblondel [15].

Sin embargo, este modelo heredado del siglo pasado sobre la endocrinología experimental es totalmente insuficiente para explicar la regulación de los ET. Estos elementos tienen unos efectos pleiotrópicos (como se explicará más adelante) que los implican en multitud de entramados metabólicos. Cuentan con variados mecanismos de control; por lo que se sabe hasta la actualidad, ninguno de ellos con una importancia tan capital como el eje renina-angiotensina-aldosterona en el caso del Na y el K pero todos con efectos reguladores. Para su

estudio es necesario ahondar en todos los sistemas hormonales conocidos con la intención de comprobar si efectivamente están implicados o no y, ante una respuesta afirmativa, de qué manera. La literatura se centra en situaciones naturales en las que se producen oscilaciones hormonales y se estudia si, simultáneamente, también existen cambios en las concentraciones séricas de ET que se puedan correlacionar con las anteriores. Dichas situaciones no son otras que patologías propias del sistema endocrino y otras fisiológicas extraordinarias, como el deporte.

RELACIÓN ENTRE LOS ET Y EL SISTEMA HORMONAL DEL CONTROL GLUCÍDICO

Debido a la gran prevalencia que tiene en países del primer mundo la patología del metabolismo glucídico (sobre todo la diabetes y el síndrome metabólico), es patente la gran diferencia de publicaciones entre ésta y la concerniente a otros sistemas hormonales. También por ello se estudia más la implicación que tiene la insulina en la homeostasis de diferentes ET que cualquier otra hormona. Aunque podría ser interesante hablar de los demás sistemas, a continuación se expone cómo participan distintos ET en enfermedades endocrinológicas referentes al metabolismo glucídico (principalmente insulina y diabetes mellitus – DM).

- **Zinc**

Este elemento está implicado en el metabolismo de la insulina, en el funcionamiento de cientos de enzimas y posee características antioxidantes. A pesar de su importancia la deficiencia de este metal (por debajo de niveles normales de 84 – 159 µg/dL [16]) no revela una clínica significativa. Lo más importante a la hora de hablar de su regulación es que no se han encontrado almacenes en el organismo, por lo que la dosis necesaria se ha de ingerir cada día en cereales, carnes y marisco [17].

La importancia del Zn en las enfermedades metabólicas, como la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la diabetes radica en que estabiliza los hexámeros de insulina, favoreciendo su almacenamiento en el páncreas [16]. En la DM-1 la deficiencia de Zn lleva asociado un aumento del daño pancreático. Sujetos obesos con resistencia a la insulina presentan niveles bajos de Zn. Algunos trabajos también han registrado niveles bajos en pacientes con DM-2, aunque otros no han encontrado diferencias significativas. Esta falta de Zn

no se ha relacionado con la glucemia, los años de desarrollo de la enfermedad ni elementos del síndrome metabólico. En cambio sí que aumenta el riesgo cardiovascular y la mortalidad [17].

Una segunda función, que aún sólo está propuesta, en relación al metabolismo glucídico es que el Zn se presenta en la regulación del receptor de insulina. Participa iniciando el mecanismo por el cual la insulina es captada e introducida desde la sangre a las células y en la síntesis del propio receptor de la insulina. Así, no sólo favorece el almacenamiento de la insulina sino su unión a las células, entre ellas las hepáticas. Un déficit de Zn, por tanto, dificulta la captación de la glucosa por el hígado, concluyendo en una resistencia insulínica, hiperglucemia y un defecto en la reparación del daño celular tan propio de las personas diabéticas. Por el contrario, la hiperglucemia produce hiperzincuria [16].

Experimentos con ratas demostraron que el Zn previene la aparición de DM-1 inducida por la aloxana y la estreptozotocina, reduce la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la proteinuria. Una deprivación dietética de Zn en ratas aumenta el estrés oxidativo. En ratas embarazadas hizo que sus crías nacieran con bajo peso, aumento de la masa grasa, descenso de la masa magra y mala respuesta insulínica a la hiperglucemia. Por otro lado, el exceso de Zn en ratas con una dieta alta en grasas y azúcares incrementó el síndrome metabólico pero se vio que este efecto podía corregirse con la administración de Cu y Mg [17].

Altos niveles de Zn reducen levemente el riesgo de padecer DM-2 en mujeres. Así, la suplementación dietética con Zn en pacientes DM-2 mejora la secreción de insulina y desciende los niveles de glucagón y glucosa-6-fosfato [16]. Siguiendo con estudios en diabéticos tipo 2, el déficit de Zn demuestra un empeoramiento de la tolerancia a la glucosa, así como la aportación del metal 1- disminuye los niveles de homocisteína en pacientes con microalbuminuria y 2- eleva los niveles de B12 y ácido fólico [17]. En este tipo de pacientes el nivel medio sérico de Zn está disminuido. Se cree que es por un desequilibrio en la reabsorción intestinal del Zn que ya tenía el organismo, que lleva a un aumento de la excreción intestinal durante la digestión [16]. En obesos no diabéticos el Zn mejora la sensibilidad insulínica sin que existan variaciones en la leptina. Sin embargo, no ha conseguido consagrarse como protector frente a la aparición de diabetes. El Zn también consigue reducir el estrés oxidativo en personas mayores sanas [17].

No sólo interviene en el metabolismo de la glucosa, sino también formando parte de enzimas intracelulares necesarias para el metabolismo de proteínas y lípidos [16]. La ZAG (Zn- α 2-glicoproteína) es una adipocina que estimula el gasto energético del músculo esquelético y el

tejido adiposo pardo. Favorece el descenso de peso, de la glucemia, la trigliceridemia y ácidos grasos no esterificados, el aumento del contenido pancreático de insulina y mejora los resultados de la prueba de tolerancia oral a la glucosa. El tejido celular subcutáneo, la grasa visceral y el hígado de sujetos obesos presentan niveles disminuidos de ZAG. A pesar de todo, no se ha conseguido relacionar con la resistencia a la insulina [17].

- **Cromo**

La única implicación en la regulación de la glucosa se produce ante una deficiencia grave de cromo, la cual supone un descenso en la tolerancia de la glucosa, hiperglucemia en ayunas y, con el tiempo, alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Una ingesta de 50 a 200 mg diarios sería adecuada para evitarlo, siempre que así se consigan unas concentraciones séricas de 0'05 - 0'5 µg/L. Sin embargo, los pacientes DM-2 presentan concentraciones significativamente inferiores en suero, así como aumentadas en orina [16]. Se ha comprobado que el Cr-picolinato induce varios efectos, como un aumento en la actividad de la AMPK, la p38 MAPK, el receptor de la fosforilación y el receptor para el mRNA de la insulina, el GLUT-4, la glucógeno sintasa y el UPC3. La mejora de la actividad de los transportadores GLUT-4 tiene repercusiones sobre la señalización receptor-postreceptor de la insulina, aumentando el transporte de la glucosa. Otro hecho a considerar es que el Cr es capaz de unirse a los dímeros de insulina directamente, afectando a su estabilidad estructural y a su unión con los receptores. El GTF (Glucose Tolerance Factor) es un compuesto de la levadura de cerveza que contiene Cr como elemento fundamental para su actividad biológica (sustituyéndolo por otro metal no la presenta). Demostró estimular el transporte de glucosa en presencia de insulina, mejorando la eficacia de la insulina en los adipocitos pero en ningún momento en pacientes diabéticos [17].

Experimentos in vitro han arrojado resultados positivos sobre las sales de Cr en la resistencia a la insulina y la diabetes, así como el cloruro de Cr en el aumento del transporte de glucosa en adipocitos y células musculares (incluyendo cardiomiocitos). Todo ello parece estar explicado por su acción sobre los transportadores GLUT-4 explicados anteriormente. También contribuyen a disminuir el estrés oxidativo, la glucosilación y la peroxidación de lípidos en eritrocitos y monocitos sometidos a condiciones de hiperglucemia [17].

En ratas con DM-1, el Cr-picolinato consiguió reducir el área bajo la curva de la glucosa. Mejoró la resistencia a la insulina en ratas con una dieta rica en grasas pero pobre en Cr, en otras con una dieta a base de azúcar, en ratas GK y ZDF. Además de los efectos sobre el

metabolismo de la glucosa y la insulina se observó una reducción de los triglicéridos y la estimulación de la beta-oxidación [17].

Sin embargo, los estudios en humanos son más confusos. En diabéticos con DM-2 se han recogido resultados favorables al suplementar con Cr su tratamiento con sulfonilureas, biotina, vitamina C o vitamina E. Por el contrario, muchas revisiones y metaanálisis no respaldan la idea de que mejore la diabetes. En relación al control lipídico no se han encontrado estudios concluyentes. Estas diferencias en los resultados arrojan la hipótesis de que la suplementación con Cr beneficia a diabéticos que previamente sufrían una clara deficiencia del metal o como tratamiento coadyuvante a los antidiabéticos orales. Se han demostrado mejoras en la resistencia a la insulina sufrida por diabéticos y mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico [17].

- ***Selenio***

A pesar de que la deficiencia de Se es muy poco habitual (pues el valor sérico normal suele ser menor de 80 µg/L), se ve en algunos casos de diabéticos con un aumento del estrés oxidativo debido al gran poder antioxidante de las selenoproteínas [16]. En hijos de pacientes diabéticos se ha visto una relación inversa de los niveles de Se (siempre que se produzcan en rangos de déficit, por debajo del valor anteriormente indicado) con la proteína C reactiva y la resistencia a la insulina. En contraposición, se obtienen unas cifras elevadas ante un excesivo estrés oxidativo, inflamación, escoliosis idiopática en adolescentes y esclerosis lateral amiotrófica. Actualmente se está proponiendo si en el cáncer es beneficioso el suministro de dosis supranutricionales [17].

Se le atribuye un alto poder antioxidante y antiinflamatorio; de hecho se ha comprobado que protege las mitocondrias del estrés oxidativo en ratas con DM-1. En humanos se han relacionado altas ingestas dietéticas de Se con bajos niveles de ácido siálico, triglicéridos y factor C3. El último apunte es importante por su conexión con el índice de masa corporal, el grosor de la piel y la trigliceridemia. No se han encontrado efectos beneficiosos sobre la protección frente a la aparición de diabetes; incluso algunos trabajos apuntan hacia un riesgo aumentado. De hecho concentraciones de Se más altas de lo normal se relacionan con una mayor prevalencia de diabetes [17]. Sin embargo sí que puede que se vea involucrado en la prevención del avance de la enfermedad y en evitar la aparición de complicaciones en diabéticos, pues se están proponiendo modelos sobre la actividad insulinomimética del selenato.

A este respecto, algunos estudios encuentran concentraciones más bajas en los pacientes DM-2, tanto con como sin complicaciones, que en los controles sanos [16].

- ***Vanadio***

Elemento conocido por sus propiedades antidiabéticas, está involucrado en el transporte de la glucosa, la glucólisis, la oxidación de la glucosa y la gluconeogénesis. Se comporta como un insulinoimético, mejorando la actividad de la insulina y aumentando su sensibilidad. Tanto es así que se ha llegado a postular que la insulina necesite este metal para la realización de sus funciones [16]. Las mejorías en la sensibilidad a la insulina parecen tener más efecto sobre el hígado que sobre la resistencia periférica [17].

En muchos experimentos in vitro se ha comprobado la señalización que ejerce sobre los receptores de insulina. Las sales de Va, como el sulfato, han demostrado ser efectivas en la reducción de la glucemia en animales con diabetes leves y graves, tanto tipo 1 como 2. No se encuentran muchos estudios en humanos. Se han visto reducciones en la glucemia en suplementaciones a partir de 100 mg/día. Sin embargo no ha sido así en sujetos obesos no diabéticos o en pacientes con intolerancia a la glucosa (una de las formas de prediabetes) [17]. Las concentraciones normales de Va en sangre oscilan de 17 a 118 ng/L, siendo mayores en diabéticos. En los DM-2 el Va aumenta la sensibilidad a la insulina, la oxidación de la glucosa, la síntesis de glucógeno y suprime su salida del hígado [16].

- ***Litio*** [17]

Como es bien conocido, su suplementación se limita al tratamiento de enfermedades psiquiátricas, destacando el trastorno bipolar, y se ha de llevar un seguimiento cercano por su gran toxicidad. Es por ello que no se tengan estudios en humanos. In vitro, en una muestra de sóleo de ratas obesas e insulinoresistentes de Zucker se observó que el Li aumentaba el transporte basal de glucosa y el mediado por insulina. Sorprendentemente cuando el Li se administraba de forma intravenosa a ratas diabéticas se producía un aumento de la glucemia y el glucagón. Otro estudio que empleaba la vía oral vio que, a pesar de que se activaba la glucógeno sintasa y descendía la glucógeno fosforilasa, el glucógeno del hígado se reducía.

- **Cobalto** [16]

Presenta unas concentraciones séricas menores a 0'5 µg/L, disminuidas en DM-2. Su acción se centra en aumentar la expresión del GLUT-1 e inhibir la gluconeogénesis, como se ha demostrado en ratas diabéticas. Así, el cloruro de cobalto disminuye la producción sistémica de glucosa y aumenta su entrada a los tejidos. Tanto sólo combinado con el ácido ascórbico protege del estrés oxidativo (uno de los factores más favorecedores de la hiperglucemia) reduciendo la peroxidación de lípidos en varios órganos de ratas diabéticas como el hígado, los riñones, el corazón y la aorta.

- **Cobre** [16]

Es el único ET estudiado que mantiene un nivel sin diferencias estadísticamente significativas en sujetos diabéticos y sanos, entre 70 y 140 µg/dL. Una falta de Cu puede derivar en una intolerancia a la glucosa, una respuesta disminuida a la insulina y aumentada a la glucosa. También se asocia con otros procesos como la hipercolesterolemia y la aterosclerosis determinada por su acción insulinomimética: la insulina activa la acetil-CoA carboxilasa, promoviendo la lipogénesis.

- **Yodo** [16]

Toda su función la desempeña a partir de formar parte de las hormonas tiroideas. Ante una falta de I se produce un hipotiroidismo secundario en el que disminuye la secreción de insulina de las células β del páncreas en respuesta a la glucemia. Se ha visto una relación inversa de los niveles de TSH con la resistencia a la insulina y la función de las células β. Existe un nivel de I en orina significativamente más bajo en DM-2 que en sujetos sanos.

- **Manganeso** [16]

Constituyente de gran número de enzimas implicadas en el metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y colesterol, así como en la síntesis y secreción de insulina. Es por eso que pacientes con DM-2 presenten niveles en sangre inferiores a los normales (de 0'59 a 0'75 µg/L).

RELACIÓN ENTRE LOS ET Y EL DEPORTE

Soria et al. [18] plantean al respecto un estudio con deportistas bien entrenados sometidos a un ejercicio progresivamente creciente, con el propósito de comprobar si cambios agudos de las concentraciones hormonales en plasma inducidos por un ejercicio submáximo se asocian con cambios en la concentración plasmática de ET (en este caso: Zn, Se, Mn y Co). Para ello tomaron una muestra de dieciocho triatletas varones, jóvenes, sanos, bien hidratados con un nivel previo basal de dichos ET dentro de los rangos de normalidad para individuos europeos normales (es decir, sin considerar que sean deportistas) de edad similar. Se les sometió a un ejercicio en una bicicleta estática que aumentaba su resistencia cada 10 minutos hasta la extenuación. Se extrajeron muestras de sangre previa al ejercicio, en el final de cada etapa y en los minutos 3, 5 y 7 tras el ejercicio (para estudiar el comportamiento durante la recuperación).

Los únicos ET que sufrieron alteraciones significativas fueron el Zn y el Se: ambos aumentaron su concentración sérica durante la prueba no sólo durante el esfuerzo, sino que tras los 7 minutos de recuperación se mantuvieron estables dentro de niveles altos, no volvieron a niveles basales. Las oscilaciones del Mn y el Co no se consideraron significativas.

Mediante los resultados obtenidos se observa una asociación significativa entre los niveles de Zn y los de aldosterona, calcitonina y PTH de la misma forma que entre el Se y la aldosterona, la calcitonina y la TSH. En ningún momento se relaciona la concentración plasmática de Mn y Co con hormona alguna. Tampoco hubo relación significativa de los ET Zn y Se con las hormonas del metabolismo glucémico (insulina y glucagón).

El mismo equipo ya realizó un estudio previo similar con la intención de conocer la correlación entre los mismos ET (Zn, Se, Mn y Co) y las hormonas del estrés (adrenalina –A-, noradrenalina –NA- y cortisol en triatletas bien entrenados [19]. La muestra de deportistas es semejante y son sometidos a las mismas condiciones, siguiendo el mismo protocolo tanto de preparación como de ejercicio en la prueba –ejercicio aeróbico a una intensidad progresivamente aumentada submáxima y máxima. Las muestras de sangre también fueron tomadas en los mismos intervalos (previa, al final de cada etapa de 3 minutos y en los minutos 3, 5 y 7 tras alcanzar la resistencia máxima).

Como ocurriera en el otro experimento, sólo se objetivaron cambios significativos en las concentraciones séricas de Zn y Se, no siendo significativos los de Mn y Co. Dicha concentración de Zn alcanzó su tope en la etapa a resistencia máxima, mientras que el Se lo hizo en la extracción a los 3 minutos de cesar el ejercicio. Los autores encontraron en la literatura resultados concordantes con los suyos, contrarios e incluso otros no significativos.

Las catecolaminas fueron aumentando su concentración hasta llegar a su máximo, coincidente con el VO₂ máximo: la A hasta 17 veces y la NA unas 10. Tras este punto máximo ambas dibujaron una línea descendente hasta donde se conoce (7 minutos), que aun presentarán 3 veces sus respectivos valores basales. El cortisol se incrementó durante todo el experimento, obteniéndose una concentración sérica 1'3 veces la basal a VO₂ máximo y 1'5 veces en la última extracción. Por supuesto, insulina y glucagón se comportaron como se indicó más arriba.

Los aumentos del Zn se correlacionaron de manera positiva y significativa con los de A, NA y cortisol. De igual manera encontramos esa correspondencia entre el Se y las hormonas A y cortisol. Estos resultados contradicen los que existentes hasta el momento, que aseguraban que incrementos en A y cortisol provocan descensos en el Zn sérico. A la luz de dichos resultados se propuso que una de las funciones de los corticosteroides adrenales podría ser aumentar la absorción celular de Zn para facilitar el suministro enzimático. Habría que puntualizar que algunos de estos estudios son en animales (ratas y conejos) sometidos a estrés psicológico, no físico por ejercicio [20, 21]. Otros, en cambio, a pesar de hacerse en humanos perseguían el objetivo de estudiar las variaciones circadianas de este ET y otros valores séricos, de modo que no se emplearon ni atletas entrenados ni fueron sometidos a ningún tipo de estrés agudo [22, 23].

A continuación, se trata de proporcionar una visión global del resultado de ambos estudios (*Tabla 3*):

a) Hormonas del balance energético

- I. Insulina: Fue disminuyendo progresivamente durante el ejercicio hasta la cuarta parte del nivel basal. Durante el periodo de recuperación fue aumentando hasta alcanzar unos valores de hasta el doble de los basales.

- II. Glucagón: Durante todo el estudio se mostró en aumento, de una manera más acentuada durante el ejercicio que durante los 7 primeros minutos de la recuperación.

b) Hormonas del metabolismo mineral

- I. Aldosterona y PTH: De manera análoga, sus concentraciones dibujan una trayectoria ascendente.

- II. Calcitonina: No sufrió variaciones significativas en ninguna de las etapas del estudio.

- III. TSH: Crece, coincidiendo su pico con el pico del ejercicio, para ir disminuyendo lentamente tras el cese.

c) Hormonas del estrés

- a. Adrenalina y noradrenalina: Aumentan hasta alcanzar la cota más alta con el pico de ejercicio, después del cual van descendiendo.

- b. Cortisol: Sigue una gráfica ascendente durante todo el estudio.

| | Ejercicio | Vuelta a la situación basal | ET relacionado |
|---------------|-----------|-----------------------------|----------------|
| Zn | ↑ | = | |
| Se | ↑ | = | |
| Insulina | ↓ | ↑↑ | --- |
| Glucagón | ↑ | ↑ | --- |
| Aldosterona | ↑ | ↑ | Zn y Se |
| PTH | ↑ | ↑ | Zn |
| Calcitonina | = | = | Zn y Se |
| TSH | ↑ | ↓ | Se |
| Adrenalina | ↑ | ↓ | Zn y Se |
| Noradrenalina | ↑ | ↓ | Zn |
| Cortisol | ↑ | ↑ | Zn y Se |

Tabla 3. Resumen de las variaciones séricas y relaciones estadísticamente significativas hormona-ET. Elaboración propia a partir de los resultados obtenidos en los experimentos de Soria et al [18, 19].

CONCEPTO DE PLEIOTROPÍA

Se trata de un término que, aunque etimológicamente procede del griego y significa “varias maneras”, fue acuñado por el genetista alemán Ludwig Plate. El discípulo de Ernst Haeckel lo empleó en 1910 en un Festschrift para referirse a la particularidad por la que un solo gen produce múltiples rasgos fenotípicos [24]. Un ejemplo de pleiotropía podría ser un gen que codifica un producto usado por diferentes células o que participa en una señalización con varios órganos diana: la fenilcetonuria es una enfermedad causada únicamente por mutaciones que afectan al gen codificante de la enzima fenilalanina hidroxilasa. De esta manera cesa la conversión de fenilalanina en tirosina, aumentando sus concentraciones hasta ser tóxica para el sistema nervioso. Como la tirosina es necesaria para la producción de melanina, se encuentran máculas hipopigmentadas en los fenilcetonúricos. Así se ve cómo una sola alteración afecta a distintos sistemas del organismo. De manera análoga se habla de pleiotropía para referirse a la multitud de efectos que desempeñan los ET dentro de la economía del organismo y su implicación en diversidad de sistemas.

La pleiotropía es uno de los principales mecanismos para proporcionar variabilidad y potencial adaptativo a todas las características de un ser vivo. Debido a la importancia molecular, celular y fisiológica de asegurar la homeostasis de los ET *Johannes et al* [25] trataron de buscar la relación entre la concentración de ET en el hígado y los niveles de expresión de genes y proteínas implicadas en su homeostasis mediante un experimento recientemente publicado. Para valorar el impacto de la variación genética se analizaron 3 rasgos fenotípicos en 150 hígados humanos, obtenidos de autopsias:

1. Las concentraciones de 18 ET: As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Li, Mg, Mn, Mo, Ni, Pb, Rb, Se, Sn, V, y Zn.
2. La expresión (ARN) de 90 genes con una relación ya conocida con 6 ET esenciales (Cu, Fe, Mg, Mn, Se y Zn).
3. Las concentraciones de 40 proteínas relacionadas con los ET anteriores.

El genotipado de 169 polimorfismos de nucleótido único detectó asociaciones para 8 QTL (loci de carácter cuantitativo) de proteínas (pQTL), 10 QTL de expresión (eQTL) y 15 QTL de micronutrientes (nutriQTL). De ellos, 7 se relacionaron con ET esenciales: 1 pQTL (GPX2, gen de la glutatión peroxidasa dependiente del Se), 2 eQTL (un gen de la

hemocromatosis y SELO, que codifica para selenoproteínas) y 4 nutriQTL (otro relacionado con la hemocromatosis y dos con las metalotioneinas, concretamente 2 determinantes de la concentración de Se y otra del Rb).

En definitiva, este trabajo viene a clarificar la función que tienen los distintos fenotipos moleculares como variantes reguladoras de la homeostasis de los ET en la adaptación a las distintas condiciones del medio de cada población, atendiendo al acceso a los diferentes micronutrientes.

PROPUESTA

La presente revisión bibliográfica ha hecho un repaso del conocimiento que hasta la fecha se tiene de la regulación hormonal de los elementos traza. Se ha dedicado todo un apartado al caso concreto del Fe, cuyo sistema de regulación es el más profundamente conocido. Sin embargo, no se conoce ningún mecanismo más y este vacío en el conocimiento es el punto de partida de múltiples estudios. Son muchas las líneas de investigación que se siguen actualmente en relación al resto de ET, algunas de ellas con el Fe sirviendo como modelo. No es descabellado pensar que, al igual que la hepcidina y la eritroferrona controlan de forma positiva y negativa la homeostasis del Fe, respectivamente, en el resto de ET existan mecanismos similares de señalización y *feedback* ante fluctuaciones en sus niveles.

Los ET llevan a cabo acciones pleiotrópicas. Como consecuencia se ven involucrados en diferentes sistemas, cada uno con su propia regulación que tratará de asegurar su funcionalidad aunque sea de manera independiente. La endocrinología experimental y su modelo de suprimir la glándula y de aportar de manera exógena la hormona en cuestión podría afectar al funcionamiento de un sistema, pero aún quedarían el resto para compensar esta carencia y asegurar, finalmente, una concentración suficiente del ET. Por lo tanto, este planteamiento no es aplicable.

Suponiendo la existencia de una regulación endocrinológica de los ET, el hecho de que éstos actúen a distintos niveles del organismo exige la existencia de tantas dianas hormonales como la suma de las hormonas implicadas en cada localización. El control sobre la expresión de estas dianas en unos lugares y no en otros resulta fundamental no sólo para proporcionar niveles suficientes de ET en el organismo sino una adecuada distribución. Estas dianas suelen ser proteínas, por lo que están sometidas a un control genético. La genética se postula como la respuesta preponderante ante los problemas que la pleiotropía extiende sobre el tapete de la investigación de los ET.

Con la pretensión de adentrarse en la regulación homeostática de los ET en el mundo del deporte *Soria et al* iniciaron en 2015 los experimentos referidos anteriormente [18, 19]. En ellos demuestran los cambios en las concentraciones de Zn y Se durante el ejercicio en atletas y la implicación hormonal subyacente. Estos hallazgos pueden suponer un punto de partida en la investigación de fórmulas, bien nutricionales, hormonales o farmacológicas que permitan mantener estos dos ET en márgenes óptimos; así como la búsqueda de otros ET que también se vean alterados en situaciones de estrés máximo (como es el ejercicio intenso) en personas bien entrenadas. Conseguir que los ET permanezcan dentro del rango óptimo es de vital importancia para el mundo del deporte de alta competición. Los deportistas entrenan de manera muy

exigente y la diferencia entre ganar y no conseguir nada puede ser de centésimas de segundo, por lo que se debe propiciar que su organismo se encuentre en plenas condiciones.

Como síntesis de la presente revisión se pueden enunciar los siguientes puntos:

1. No se conocen los mecanismos hormonales que regulan la homeostasis de los ET.
2. El Fe brinda una posibilidad que hay que considerar que pueda repetirse, de manera semejante, en otros ET.
3. La endocrinología experimental no aporta un modelo de investigación válido para aplicar al estudio de los ET debido a sus funciones pleiotrópicas.
4. Estas funciones pleiotrópicas hacen más plausible que los ET se sometan a una regulación eminentemente genética.
5. El deporte ofrece una situación fisiológica en la que existen variaciones hormonales suficientes para poder estudiar.

REFERENCIAS

- (1) Alarcón-Corredor OM. (2009). *Los elementos traza.* Rev. Med. Ext. Port. ULA. 4(3): 107-124.
- (2) Escanero JF; Villanueva J; Sabino E; Gandarias JM. (2001). *Elementos traza.* Egido Editorial. 1ª Edición. Zaragoza.
- (3) Cannon WB. (1939). *The wisdom of the body.* WW Norton & Company, inc. 1ª Edición. Nueva York.
- (4) Guyton AC; Hall JE. (2016). *Guyton and Hall textbook of medical physiology.* Editorial Elsevier. 13ª Edición. Philadelphia.
- (5) Muckenthaler MU; Galy B; Hentze MW. (2008). *Systemic Iron Homeostasis and the Iron-Responsive Element/Iron-Regulatory Protein (IRE/IRP) Regulatory Network.* Annu. Rev. Nutr. 28: 197-213.
- (6) Escanero JF. (2015). *Hormonal regulation of magnesium in the exercise practice.* (Ponencia). Zaragoza.
- (7) Chausmer AB; Srevens MD; Zears R. (1980). *Influence of parathyroid hormone and calcitonin on tissue zinc homeostasis in the rat.* Metabolism. 29: 617.
- (8) Escanero JF; Villanueva J. (2000). *Hierro.* 1ª Edición. Egido Editorial. Zaragoza.
- (9) Izquierdo S; Soria M; Guerra M; Escanero JF. (2013). *Contribución actual de los elementos traza y minerales en medicina. Su papel clínico.* 1ª Edición. Pressas de la Universidad de Zaragoza. Zaragoza.
- (10) Gozzelino R; Arosio P. (2016). *Iron homeostasis in health and disease.* Int. J. Mol. Sci. 17(130): 1-14.
- (11) Tandara L; Salamunic I. (2012). *Iron metabolism: current facts and future decisions.* Biochem Med. 22(3): 311-28.
- (12) Brissot P; Loréal O. (2016). *Iron metabolism and related genetic diseases: A cleared land, keeping mysteries.* J. Hepatol. 64: 505-515.
- (13) Lawen A. (2015). *Is erythroferrone finally the long sought-after systemic erythroid regulator of iron?* World J. Biol. Chem. 6(3): 78-82.
- (14) Kautz L; Jung G; Valore EV; Rivella S; Nemeth E; Ganz T. (2014). *Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism.* Nat. Genet. 46: 678-684.
- (15) Allain P; Leblondel G. (1992). *Endocrine regulation of trace elements homeostasis in the rat.* Biol. Trace Elem. Res. 32: 187-199.
- (16) Siddiqui K; Bawazeer N; Joy SS. (2014). *Variation in macro and trace elements in progression of type 2 diabetes.* Sci. World J. Consultado a fecha de 14/05/2016 en <http://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/461591/>.

- (17) Wiernsperger N; Rapin JR. (2010). *Trace elements in glucometabolic disorders: an update.* Diabetol. Metab. Syndr. 2: 70.
- (18) Soria M; Anson M; Escanero JF. (2015). *Correlation analysis of exercise-induced changes in plasma trace elements and hormone levels during incremental exercise in well-trained athletes.* Biol. Trace Elem. Res. 170: 55-64.
- (19) Soria M; González-Haro C; Ansón M; López-Colón JL; Escanero JF. (2015). *Plasma levels of trace elements and exercise induced stress hormones in well-trained athletes.* J. Trace Elem. Med. Biol. 31: 113–119.
- (20) Berehova TV; Hryhorova NV; Ieshchenko IuV; Bovt VD; Ieshchenko VA. (2007). *Changes of zinc content in blood and cells of various organs in stress.* Fiziol. Zh. 53(6): 29–33.
- (21) Tao L; Zheng Y; Shen Z; Li Y; Tian X; Dou X; et al. (2013). *Psychological stress induced lower serum zinc and zinc redistribution in rats.* Biol. Trace Elem. Res. 155(1): 65–71.
- (22) Morrison B; Shenkin A; McLelland A; Robertson DA; Barrowman M; Graham S; et al. (1979). *Intra-individual variation in commonly analyzed serum constituents.* Clin. Chem. 25(10): 1799–805.
- (23) Scales WE; Vander AJ; Brown MB; Kluger MJ. (1985). *Human circadian rhythms in temperature, trace metals, and blood variables.* J. Appl. Physiol. 65(4): 1840–6.
- (24) Stearns FW. (2010). *One Hundred Years of Pleiotropy: A retrospective.* Genetics. 186 (3): 767–773a.
- (25) Engelken J; Espadas G; Mancuso FM; Bonet N; Scherr AL; Jiménez-Álvarez V; Codina-Solá M; Medina-Stacey D; Spataro N; Stoneking M; Calafell F; Sabidó E; Bosch E. (2016). *Signatures of Evolutionary Adaptation in Quantitative Trait Loci Influencing Trace Element Homeostasis in Liver.* Mol. Biol. Evol. 33(3): 738–754.
- (26) Hutchinson C. (2016). *A review of iron studies in overweight and obese children and adolescents: a double burden in the young?* Eur. J. Nutr. Consultado a fecha de 14/05/2016 en <http://link.springer.com/article/10.1007/s00394-016-1155-7>.