

Zinc en sangre durante la gestación y su relación con la ingesta de calcio

Adriana R. Weisstaub¹
Laura B. López²
Carlos R. Ortega³
María L. Portela¹

¹Cátedra de Nutrición
Facultad de Farmacia
y Bioquímica
Universidad
de Buenos Aires
²Escuela de Nutrición
Facultad de Medicina
Universidad
de Buenos Aires
Argentina
³FASGO Federación
Argentina
de Sociedades
de Obstetricia
y Ginecología

Correspondencia:
Adriana Ruth Weisstaub
Junín 956, 2° piso
Buenos Aires, Argentina
E-mail: arweiss@ffyb.uba.ar

Resumen

Fundamentos: estudiar los niveles de Zn en sangre (ZnSE) durante la gestación y la influencia de la ingesta de calcio. **Métodos:** 85 gestantes, clínicamente sanas ($22,0 \pm 6,0$ años), atendidas en un Hospital del Gran Buenos Aires desde la edad gestacional de $19,6 \pm 6,6$ semanas (To). Se calculó la ingesta de calcio (ICa) y de Zinc (IZn) y se dividieron en grupos que recibieron diariamente 600 mg de calcio de: leche en polvo (GL, n=20); citrato de calcio (GCit, n=12) ó carbonato de calcio (GCar, n=27). Un grupo no aceptó tratamiento (GNs, n=26). A To, al final del segundo trimestre (T1) y a Tf ($34,7 \pm 2,8$ semanas) se determinó en sangre entera: hemoglobina (Hb) y Zn. **Resultados:** promedio \pm DE (mg/d): To: ICa: 579 ± 382 ; IZn: $6,5 \pm 2,8$. ZnSE ($\mu\text{g/mL}$), a To y T1, no presentó diferencias significativas entre los cuatro grupos. Sin embargo, a Tf, GL disminuyó significativamente ($4,06 \pm 1,08$) ($p < 0,0001$) en relación a GNs ($5,64 \pm 0,63$), GCit ($6,58 \pm 0,98$) y GCar ($6,47 \pm 0,60$). **Conclusiones:** el calcio lácteo disminuyó los valores de ZnSE durante la gestación, sugiriendo interacción Zn-Ca, mientras que el del citrato y carbonato no presentaron ese efecto.

Palabras clave: Gestación. Ingesta de calcio. Ingesta de zinc. Zinc en sangre. Suplementos de calcio.

Summary

Objective: The aim of this study was to analyse the influence of dietary calcium during pregnancy on Zn levels in maternal whole blood (ZnWB).

Methods: A group of 85 healthy pregnant women (mean age: $22,0 \pm 6,0$ years) were evaluated at "Diego Paroissien" Hospital since gestational age of: $19,6 \pm 6,6$ weeks (To) to, $34,7 \pm 2,8$ weeks (Tf). At To mean daily dietary intake of calcium (CaI) and zinc (ZnI) was calculated. Women were divided into three groups consuming daily a supplement of 600 mg of calcium as dried whole milk (GM, n=20); calcium citrate (GCit, n=12) or calcium carbonate (GCar, n=27). A group didn't accepted any treatment (GNt n=26). At To, T1 (end of 2° trimester) and Tf, hemoglobin and ZnWB was determined.

Results: Mean \pm SD (mg/d): To: CaI: 579 ± 382 ; ZnI: $6,5 \pm 2,8$. At To and T1 there were no significant differences in ZWB; however, at Tf, GM decreased significantly

regarding the GNt, GCit and GCar groups ($4,06 \pm 1,08$ vs $5,64 \pm 0,63$; $6,58 \pm 0,98$; $6,47 \pm 0,60$, respectively; $p < 0.0001$).

Conclusions: This study shows that milk calcium intake, but not calcium citrate and calcium carbonate, decreased ZnWB during pregnancy, suggesting Zn-Ca interaction.

Key words: Pregnancy. Calcium intake. Zinc intake. Blood zinc levels. Calcium supplements.

Introducción

El incremento de las necesidades de nutrientes durante los periodos vulnerables del embarazo y la lactancia agravan los problemas nutricionales marginales de las poblaciones, pudiendo causar daños irreversibles en los sobrevivientes. Por ello, uno de los indicadores para diferenciar el grado de desarrollo de los países está referido a la salud materno infantil, siendo la buena nutrición uno de los pilares del bienestar de los pueblos¹.

En Latinoamérica son prevalentes las deficiencias de hierro (Fe), yodo y vitamina A, que se relacionan con elevadas cifras de recién nacidos de bajo peso y de morbi-mortalidad materno-infantil. Por ello, se aconseja prestar especial atención a la salud de la madre, encarando, a nivel de Salud Pública, programas de fortificación de alimentos o administración de suplementos^{2,3}.

En el caso particular de Argentina, los datos de disponibilidad de alimentos aportadores de calcio (Ca) indican insuficiencia para cubrir las necesidades de ese nutriente en la población total⁴. La baja ingesta de Ca ha sido documentada por algunas encuestas clínico-nutricionales⁵⁻⁸, entre ellas las de algunos grupos de mujeres gestantes y en período de lactancia⁹, y corroborada por los primeros datos nacionales sobre estado nutricional, realizados recientemente, en los años 2004/2005³.

Esos resultados son la consecuencia de hábitos alimentarios comunes a una gran parte de la población argentina (bajo consumo de lácteos), independientemente del nivel socio económico⁴, y podrían ser responsables de las elevadas cifras de incidencia de osteoporosis en la edad adulta¹⁰.

Las adaptaciones fisiológicas que tienen lugar en el embarazo tienden a lograr un adecuado desarrollo fetal, aún a expensas de la salud materna. En el primer semestre se produce un sustancial aumento del volumen plasmático y de la masa eritrocitaria y se liberan sustancias vasodilatadoras y de inhibición de la agregación plaquetaria, que convierten el lecho vascular en un sistema de baja resistencia. La falla en estos mecanismos de adaptación puede conducir a hipertensión inducida por el embarazo (HIE)¹¹⁻¹⁶, patología que constituye un riesgo de morbi-mortalidad perinatal, de gran preocupación para los obstetras de Argentina por su gran frecuencia¹⁷.

Las causas de la HIE no están esclarecidas, pero se asocian a problemas nutricionales en muchos de los casos. La relación entre baja ingesta de Ca e HIE fue postulada en la década del '80 y comprobada tanto en modelos experimentales en ratas¹⁸ como en mujeres embarazadas¹⁹.

Por ello, es habitual que el médico aconseje suplementos de Ca durante el embarazo. Sin embargo, la administración de estos suplementos podría precipitar deficiencias de nutrientes como Fe y zinc (Zn)²⁰⁻²², debido a la existencia de complejas interacciones entre ellos^{23,24}. En el caso del Zn su deficiencia puede incidir tanto en el crecimiento fetal y neonatal como en la salud materna.

En Argentina no existen datos acerca del estado nutricional con respecto al Zn, por lo cual el objetivo del presente trabajo fue estudiar en mujeres, con baja ingesta habitual de Ca, la influencia de la suplementación con Ca, proveniente de tres fuentes diferentes (leche en polvo, citrato de calcio o carbonato de calcio), sobre los niveles de Zn en sangre entera (ZnSE) durante la gestación.

Materiales y métodos

Se estudiaron 85 mujeres gestantes, de edad 16 a 34 años (promedio: 22 ± 6) atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Diego Paroissien", La Matanza, Buenos Aires, Argentina. Se realizó el seguimiento clínico y bioquímico desde la primera consulta (To) (edad gestacional: $19,6 \pm 6,6$

semanas), hasta la última consulta previa al parto (Tf) (edad gestacional: $34,7 \pm 2,8$ semanas).

A To se realizó una encuesta alimentaria mediante el método de recordatorio de 24 horas y de frecuencia de consumo de 76 alimentos incluidos en el cuestionario. En cada caso se preguntó acerca del consumo habitual de algún otro alimento que no figurara en el formulario de recolección de datos. Para la estimación de las cantidades consumidas se utilizó la estandarización de pesos, medidas y equivalencias de alimentos de acuerdo a la propuesta de la Cátedra de Nutrición Normal de la Escuela de Nutrición de la Universidad de Buenos Aires, obteniéndose la estimación en peso neto del alimento. Se analizó el consumo promedio diario de Ca (ICa) en base a los datos de las Tablas Argentinas de Composición de Alimentos²⁵ y la de Zn (IZn) en base a las Tablas Alemanas²⁶.

Las gestantes asistieron a una charla explicativa acerca de la importancia de evitar problemas nutricionales durante la gestación y la lactancia. Cuando la ICa fue inferior a la ingesta adecuada (IA) de Ca²⁷ se les informó sobre las ventajas de recibir un suplemento. Se solicitó su consentimiento informado para incorporarse al estudio, de acuerdo a las normas del Comité de Ética del Hospital y de la Universidad de Buenos Aires.

Las mujeres se dividieron en grupos que recibieron gratuitamente 600 mg de Ca/día proveniente de: leche en polvo (GL) (n = 20), carbonato de calcio (GCar) (n = 27) y citrato de calcio (GCit) (n = 12). Se estudió también un grupo que no aceptó tomar suplementos (GNs) (n = 26).

A la primera consulta (To) (edad gestacional 12-24 semanas), a T1 (edad gestacional 24-30 semanas) y a Tf (edad gestacional mayor a 30 semanas) se extrajo sangre en ayunas por punción venosa. Se determinó en sangre entera: hemograma completo y Zn por espectrofotometría de absorción atómica (VARIAN, SPECTR AA 220, lámpara de deuterio para corrección de fondo y llama de aire-acetileno, a 213,9 nm; slit: 1,0 nm; corriente de lámpara: 5,0 mA). El rango de lectura fue de 0,25 a 1,5 mg/L ($r=0,9753$); se utilizaron Estándares Certificados (Riedel de Haen, Fixanal, código 498582). Los controles Interlaboratorio se realizaron en la Network EQAS Organizers (Consejería de Industria, Trabajo y Desarrollo Tecnológico), Dirección General de Trabajo, Centro de Seguridad y Salud en el Trabajo. Gobierno de Cantabria, Santander España.

Todo el material utilizado fue tratado durante 24 horas con una solución de ácido nítrico al 20% y

Tabla 1.
Ingesta de Ca (ICa) antes (To) y después de la administración del suplemento (Tf) (Promedio ± DE)

Grupo	To	Tf
	I Ca (mg/día)	I Ca (mg/día)
GCar	527 ± 281	1013 ± 258*
GCit	413 ± 258	1127 ± 281*
GL	708 ± 460	1308 ± 460*

* $p < 0.0001$ con respecto a ICa a To. GCar: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de carbonato de calcio. GCit: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de citrato de calcio. GL: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de leche en polvo

Tabla 2.
Aumento de peso materno durante el embarazo y peso de los recién nacidos (Promedio ± DE)

Grupo	Aumento de Peso materno (kg)	Peso del recién nacido (g)
GNS	15,6 ± 6,2	3.481 ± 153
GCit	14,3 ± 3,8	3.152 ± 544
GCar	14,4 ± 4,9	3.753 ± 512
GL	14,0 ± 6,8	3.392 ± 526

La ausencia de superíndices indica que no existieron diferencias significativas entre los grupos. GNS: grupo de gestantes que no aceptó recibir suplemento. G Car: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de carbonato de calcio. G Cit: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de citrato de calcio. GL: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de leche en polvo

Tabla 3.
Evolución de los niveles de ZnSE durante la gestación en los grupos estudiados (Promedio ± DE)

Grupo	Edad gestacional (semanas)		
	To 12-24	T1 24-30	Tf > 30
	ZnSE ($\mu\text{g/mL}$)		
GL	6,32 ± 2,08	5,26 ± 2,81	4,06 ± 1,08*
GCar	6,31 ± 0,59	6,07 ± 0,71	6,47 ± 0,60
GCit	6,66 ± 0,85	6,33 ± 0,65	6,58 ± 0,98
GNS	6,16 ± 0,90	5,53 ± 1,11	5,64 ± 0,63

* $p < 0,0001$ respecto a los otros 3 grupos. ZnSE: niveles de Zn en sangre entera. GNS: grupo de gestantes que no aceptó recibir suplemento. GCar: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de carbonato de calcio. GCit: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de citrato de calcio. GL: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de leche en polvo

Tabla 4.
Zn/Hb a To, T1 y Tf en los diferentes grupos de mujeres gestantes (Promedio ± DE)

Grupo	Edad gestacional (semanas)		
	To 12-24	T1 24-30	Tf > 30
	Zn/Hb ($\mu\text{g/g}$)		
GNS	51,0 ± 8,2	49,7 ± 9,8 ^{a,b}	51,4 ± 9,8 ^a
GCar	50,6 ± 5,5	57,0 ± 5,6 ^b	61,5 ± 4,5 ^a
GCit	55,3 ± 10,6	53,2 ± 7,5 ^{a,b}	58,9 ± 5,9 ^a
GL	54,0 ± 15,3	43,1 ± 5,7 ^a	38,1 ± 10,6 ^b

Superíndices distintos indican diferencias significativas en una misma columna ($p < 0.01$). Zn/Hb: relación Zn/Hb en sangre entera. GNS: grupo de gestantes que no aceptó recibir suplemento. GCar: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de carbonato de calcio. GCit: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de citrato de calcio. GL: grupo de gestantes que ingirió el suplemento de leche en polvo

posteriormente lavado 6 veces con agua destilada y 6 veces con agua ultrapura (Easypure RF, compact ultrapure water system, Barnstead M Ω -cm).

Resultados

El promedio ± DE de la ICa a To fue de 576 ± 382 mg/d, con un rango de 41 a 1669 mg/d. La ICa a la primera consulta fue inferior a la IA según edad (1000 o 1200 mg/d para mayores o menores de 18 años²⁷, respectivamente), en el 88% de los casos. Con la ingesta de los suplementos el porcentaje de mujeres que permanecieron por debajo de la IA de Ca a Tf varió entre 12 y 36% (Tabla 1). La ICa de GNS fue en promedio: 623 ± 386 mg/d durante el período del estudio.

El promedio ± DE de la IZn a To fue de 6,5 ± 2,8 mg/d, con un rango de 1,81 a 13,9 mg/d. El porcentaje de mujeres con ingestas inferiores a la ingesta recomendada (IR) para el embarazo de 4,2 mg/d, considerando Zn de alta biodisponibilidad²⁸ fue de 24%.

El peso materno pregestacional fue de 57,0 ± 12,6 kg y todas las mujeres presentaron un incremento de peso en el intervalo de los gráficos de normalidad²⁹ (Tabla 2). Además, todos los partos fueron posteriores a las 38 semanas de edad gestacional, con recién nacidos que presentaron pesos superiores a 2.500g.

Los niveles de ZnSE no mostraron diferencias significativas entre los grupos a To ni a T1; sin embargo a Tf, GL presentó valores significativamente menores que GNS, GCar y GCit (Tabla 3).

Ninguna de las mujeres tuvo valores de Hb por debajo del punto de corte que considera anemia en el embarazo²⁸ y los valores de Zn/Hb a To no presentaron diferencias significativas entre los grupos. A T1 GCar fue mayor que GL ($p < 0,01$) y a Tf tanto GC, GCar como GCit fueron significativamente mayores a GL ($p < 0,0001$) (Tabla 4).

Discusión

En la actualidad, no existe un único indicador bioquímico para establecer el estado nutricional con respecto al Zn. Las determinaciones de Zn en muestras biológicas como suero, plasma o pelo presentan diversos inconvenientes como la hemólisis para el suero o plasma y la contaminación para el pelo³⁰. También se han propuesto como indicadores funcionales ciertas enzimas asociadas al Zn en membrana de glóbulo rojo; pero son

determinaciones laboriosas y los resultados no siempre se correlacionan con el estado nutricional³¹.

La concentración plasmática es el indicador comúnmente usado, pero se presta a interpretaciones erróneas, porque disminuye con las infecciones y ejercicio intenso^{32,33} y, durante la gestación, declina en proporción al incremento del volumen plasmático, que es sumamente variable³⁴.

Existen trabajos que evidenciaron correlación entre los niveles de Zn en eritrocitos y la ingesta de Zn^{35,36}. Por otra parte, en un trabajo previo evidenciamos elevada correlación entre los niveles de Zn en glóbulos rojos y en sangre entera ($r^2 = 0,9948$)³⁷.

Sin embargo, la concentración de Zn en sangre entera y la relación Zn/Hb no mostraron correlación con la IZn, en el presente trabajo.

La disminución de los niveles de ZnSE y la de la relación Zn/Hb en el grupo de mujeres que consumió el Ca proveniente de leche en polvo, parecería sugerir que en este grupo existió una menor absorción o utilización del Zn con respecto a los grupos que tomaron los suplementos de citrato, carbonato y al grupo no suplementado, pese a que la leche proporcionó también una cantidad extra de Zn (promedio 1,9 mg/d) que incrementó la IZn a $8,8 \pm 2,8$ mg/d.

Se debe tener en cuenta que las Tablas Nacionales de Composición de Alimentos de Argentina carecen de datos de contenido de Zn. Por dicho motivo, las IZn de este trabajo han sido calculadas tomando en cuenta Tablas de Composición de Alimentos extranjeras.

Por otra parte, la IR de Zn varía en función de su biodisponibilidad, que depende de la composición de la dieta. En nuestro estudio, la carne fue consumida frecuentemente, el consumo de fibra fue bajo y el de proteínas animales fue alto, por cual se puede asumir que la biodisponibilidad del Zn podría ser elevada. En consecuencia si se considera la IR de 4,2 mg/d, para dietas de esas características, sólo el 4% de la población que ingirió el suplemento tuvo IZn inferiores a esa cifra. Además, para una biodisponibilidad media, la IR es de 7 mg/d, encontrándose el 29 % de la población por debajo de esa cifra, mientras que el 71% presentó IZn ingestas superiores a 7 mg/d.

Existen controversias sobre la interacción entre Ca y Zn, ya sea a nivel de la dieta o cuando se ingieren suplementos.

Argiratos³⁸ estudió el efecto de la suplementación con Ca en mujeres jóvenes, mediante el cálculo del área bajo la curva de respuesta del Zn plasmático durante 4 horas, luego de administrar una dosis de 4,5 mg de Zn por vía oral; sus resultados evidenciaron una dis-

minución del área de la curva cuando se administraba el Zn conjuntamente con citrato o carbonato de Ca. Por otra parte, Wood³⁹ en mujeres ancianas también concluyó que la absorción y el balance aparente de Zn disminuían al administrar concomitantemente Zn y suplementos de citrato y carbonato de Ca.

En contraposición, Spencer⁴⁰ y McKeena⁴¹ no encontraron influencia de los suplementos de Ca sobre el balance aparente de Zn en hombres jóvenes y adolescentes, respectivamente. Dawson-Hughes⁴² tampoco encontró disminución de la absorción real de ⁶⁵Zn.

Existen evidencias de la variación del contenido de Zn en distintos órganos en modelos experimentales, en respuesta a dietas con distintos niveles de Ca. Dursun⁴³ observó que, en ratas, las dietas bajas en Ca no influían significativamente la absorción porcentual de Zn, la cual disminuyó con dietas altas en Ca. Sin embargo, el contenido de Zn en duodeno, cerebro, hígado y sangre se incrementó cuando las dietas fueron bajas en Ca y disminuyó con las dietas altas en Ca. Los mecanismos no están aclarados y ese autor sugiere que podría existir alguna interacción a nivel del transporte pasivo en el intestino.

La interacción entre el Ca y el Zn también podría darse a nivel de algunos grupos químicos de la membrana, de acuerdo al trabajo de Rodríguez-Yoldi et al, en el cual se demuestra la disminución de la absorción intestinal de galactosa ante medios que contienen Ca y distintas concentraciones de Zn⁴⁴.

En el presente trabajo no se observaron diferencias significativas a Tf en los niveles de ZnSE ni en los de Zn/Hb entre los grupos GNs, GCit y GCar, pero GL presentó valores significativamente inferiores a todos ellos (Figuras 1 y 2). Estos resultados podrían indicar, en este grupo alguna interacción entre el Ca y el Zn, debido a la influencia de los componentes lácteos sobre la absorción de Zn.

En la leche de vaca el Zn está mayoritariamente unido a la caseína (84%) y en una baja proporción unido a proteínas del suero (13%), a compuestos de bajo peso molecular (2%) y en la fracción lipídica (1%). El Ca se encuentra unido en un 41% a las micelas de caseína, un 30% a las proteínas del suero, un 28% a los compuestos de bajo peso molecular y un 1% a la fracción grasa⁴⁵.

Lønnerdal⁴⁶ demostró que la absorción de Zn de fórmulas lácteas con predominio de la fracción de caseína con respecto al suero fue significativamente menor que las que tenían mayor proporción de suero. Esos resultados sugieren que componentes de la leche de vaca pueden influenciar la absorción de Zn mediante fenómenos de complejación los cuales

Figura 1.
Zn en sangre entera
en mujeres gestantes

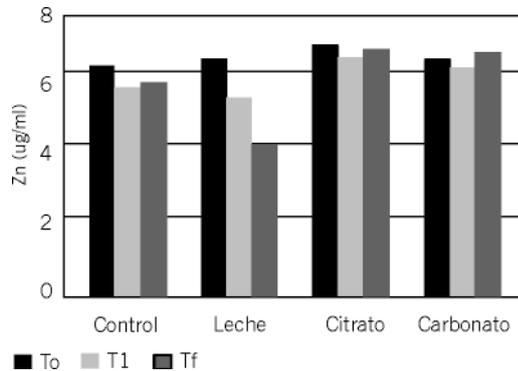
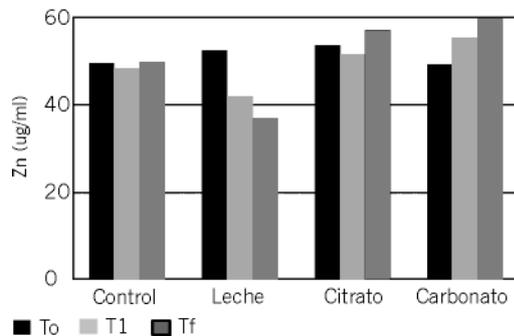


Figura 2.
Zn/Hb en sangre entera de
mujeres gestantes



influyen en su solubilidad. Por otra parte, estudios realizados en ratas destetadas, mostraron que cuando son alimentadas con diferentes fuentes de proteínas de suero lácteo existen distintos grados de absorción de Zn, dependiendo del contenido de citrato⁴⁷.

La caseína posee numerosos residuos fosforilados de serina que se encuentran cargados negativamente y que pueden unirse tanto a Ca como a Zn. La lactoalbúmina es otra proteína láctea que se puede unir a ambos minerales. Este tipo de uniones podría generar una competición que podría afectar la biodisponibilidad mineral⁴⁸. Además, la lactosa favorece la absorción de Ca, por lo cual habría mayor cantidad de Ca soluble que podría interactuar con el Zn. Estudios "in vitro" han evidenciado que el Ca agregado a las leches fortificadas podría disminuir la solubilidad y dializabilidad del zinc, aunque su porcentaje de absorción parecería no mostrarse alterado⁴⁹. Además, la disminución de la solubilidad del Zn en la leche de vaca, podría deberse a la coprecipitación del Zn con el fosfato de calcio, a un pH alto, el cual es característico de la zona luminal donde se supone que este mineral es absorbido⁵⁰.

Por todo esto se podría postular que, en el presente trabajo, el Ca lácteo disminuyó la concentración de ZnSE y Zn/Hb durante la gestación, mediante una interacción Zn-Ca o por interacción entre los componentes lácteos y el Zn.

Agradecimientos

Trabajo parcialmente financiado por la Universidad de Buenos Aires, Programación UBACYT B063 and B103.

Se agradecen las donaciones de la leche en polvo a Nestlé Argentina S.A. y las de citrato y carbonato de calcio a Laboratorios Dupomar.

Bibliografía

1. Situación alimentaria y nutricional de América Latina. *Conferencia Internacional sobre Nutrición*. FAO, Oficina Regional para América Latina y el Caribe. OMS/OPS, Santiago de Chile (Chile), 1993.
2. Valiente S, Abala C, Ávila B, Monckeberg F. Patología nutricional en América Latina y el Caribe. *Arch Lat Nutr* 1988;38:445.
3. ENNyS. *Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados*. Ministerio de Salud. Buenos Aires. Diciembre 2006.
4. Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas-Dietistas. *Guías Alimentarias para la Población Argentina*. Buenos Aires; 2000.
5. Boyer P, Portela M.PM y Rio ME. Un aspecto de la alimentación en Argentina. *Cuadernos Mexicanos de Nutrición* 1986;9:12-6.
6. Boyer P, Portela MLPM, Rio ME y Sanahuja JC. Evaluación del estado nutricional de una población estudiantil. *Medicina* 1987;47:51-6.
7. Zeni S, Portela, MLPM. Estado nutricional con respecto al calcio en la Argentina. *Arch Lat Nutr* 1988;38:209-18.
8. Pacín A, Martínez E, Portela ML, Neira MS. Consumo de alimentos e ingesta de algunos nutrientes en la población de la Universidad Nacional de Luján, Argentina. *Arch Lat Nutr* 1999;49(1):31-9.
9. Zeni S, Ortega Soler C, Lazzari A, López L, Suárez M, Di Gregorio S, Somoza J, de Portela ML. Interrelationship between bone turnover markers and dietary calcium intake in pregnant women: a longitudinal study. *Bone* 2003;33:606-13.
10. Bagur A, Mautalen C, Z Rubin. Epidemiology of hip fractures in an urban population of central argentina. *Osteoporosis Int* 1994;4:332-35.

11. Zuspan F. Hipertensión crónica en el embarazo. *Clin Obst Gynecol* 1984;4:1085.
12. Hays PM, Cruiks Hank DP, Doniy IJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:958.
13. Weinsier L, Norris D. Recent developments in the etiology and treatment of hypertension: dietary calcium, fat and magnesium. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1331-8.
14. Easterling TR. Hemodinamia materna en la preeclampsia. *Clin Obstet Gynec* 1992;2:363.
15. Zeeman GG, Dekker GA. Patogenia de la eclampsia. *Clin Obstet Gynec* 1992;2:309.
16. Osborne CG, *et al.* Evidence for the relationship of calcium to blood pressure. *Nutr Rev* 1997;55:1-9.
17. Ortega Soler CR, Giradles SA, de Portela ML. Relación entre hipertensión inducida por el embarazo y valores elevados de hemoglobina. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología en la Provincia de Buenos Aires, (SOGBA)* 1996;27(149):131-7.
18. Repke JT, Villar J. Pregnancy-induced hypertension and low birth weight: the role of calcium. *Am J Clin Nutr* 1991;54:237S-241S.
19. Belizán JM, Villar J, González L, Campodonico I, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991;325:1399-405.
20. Whiting SJ. The inhibitory effect of dietary calcium on iron bioavailability: a cause for concern?. *Nutr Rev* 1995;53:77-80.
21. Cook J, Dassenko SA, Whittaker P. Calcium supplementation: effect on iron absorption. *Am J Clin Nutr* 1991;53:106-11.
22. Hallberg L, Brune M, Erlandsson M, Sandberg AS, Rosander-Hulten L. Calcium: effect of different amounts on nonheme- and heme-iron absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;53:112-9.
23. Greger JH. Effects of phosphorus-containing compounds on iron and zinc utilization: a review of the literature. Chap.7 en "Nutritional Bioavailability of Iron", Ed.C.Kies, Am Chem Soc ACS Symposium Series, Washington,U.S.A. 1982;230.
24. Wapnir RA. Effect of food sources and processing on protein and mineral absorption. En: *Protein nutrition and mineral absorption*. CRC Press, Boca Raton, Florida (USA) 1990; Chap 4:61-76.
25. *Tablas de Composición de Alimentos*. Base de datos ARGENFOODS. Closa SS y de Landeta MC. Universidad Nacional de Luján. Buenos Aires, Argentina; 2002.
26. Souci SW, Fachmann W and Kraut W. *Food Composition and Nutrition Tables*, 5th revised and completed edition. Medpharm Pscientific Publishers, Stuttgart & CRC Press, Boca Raton 1994.
27. Dietary References Intakes (DRI) for Calcium, Phosphorus, Magnesium, vitamin D and Fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes, Food and Nutrition Board & Institute of Medicine, National Academy of Sciences, Washington, D.C.; 1998.
28. Human Vitamin and Mineral Requirements Vitaminas hidrosolubles y liposolubles. Calcio, Magnesio, Ioduro, Hierro, Selenio, Zinc..Antioxidantes. WHO&FAO, Roma 2001.
29. Nutrición maternal y resultados del embarazo. Evaluación antropométrica. Krasovec K and Anderson MA, ed. Organización Panamericana de la Salud, Publicación no 529. Washington, D.C. 1991.
30. Gibson RS. Assessment of zinc status. In: *Principles of Nutritional Assessment*. New Oxford. Oxford University Press, 1990.
31. Ruz M, Cavan K, Bettger WJ, Gibson R. Erythrocytes, erythrocytes membranes, neutrophils and platelets as biopsy materials for the assesment of zinc status in humans. *Brit J of Nutr* 1992;68:5115-27.
32. Beisel WR, Pekarek RS, Wannemacher RW. Homeostatic mechanisms affecting plasma zinc levels in acute stress. *Trace Elem in Humans Health and Dis* 1976; 1:87-106.
33. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. *Am J Clin Nutr* 1979;32:856-71.
34. Swanson CA, King JC. Reduced serum zinc concentration during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;62:313-8.
35. Neggens YH, Foldenberg RL, Tamura T, Johnston KE, Copper RL, Du Bard M. Plasma and erythrocyte zinc concentrations and their relationship to dietary zinc intake and zinc supplementation during pregnancy in low-income African-American women. *J Am Dietetic Assoc* 1997;97:1274-96.
36. Speich M, Bousquet B, Auget JL, Gelot S and Laborde O. Association between magnesium, calcium, phosphorus, copper and zinc in umbilical cord plasma and erythrocytes and the gestational age and growth variables of full-term newborns. *Clin Chem* 1992;38/1:141-3.
37. Weisstaub A. Influencia de la ingesta de calcio durante la gestación sobre el estado nutricional con respecto al calcio y otros minerales, en la madre y de la progenie: modelo experimental en ratas. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina, 7 de noviembre, 2001.
38. Argiratos V, Samman S. The effect of calcium carbonate and calcium citrate on the absorption of zinc in healthy female subjects. *Eur J Clin Nutr* 1994;48(3):198-204.
39. Wood RJ, Zheng JJ. High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *Am J Clin Nutr* 1997;65(6):1803-9.

40. Spencer H, Kramer L, Norris C, Osis D. Effect of calcium and phosphorus on zinc metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1213-18.
41. McKeena AA, Ilich JZ, Andon MB, Wang C and Matkovic V. Zinc balance in adolescent females consuming a low or high calcium diet. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5): 1460-4.
42. Dawson-Hughes B, Seligson FH, Hughes VA. Effects of calcium carbonate and hydroxyapatite on zinc and iron retention in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1986;44:83-8.
43. Dursun N, Aydogan S. Comparative effects for calcium deficiency and supplements on the intestinal absorption of zinc in rats. *Jpn Physiol* 1994;44(2):157-66.
44. Rodríguez-Yoldi MC, Mesonero JE, Rodríguez-Yoldi MJ. Study of interaction between calcium and zinc on D-galactose intestinal transport. *Biol. Trace Elem Res* 1995;50 (1):1-11.
45. Lonnerdal B. Effects of milk and milk components on calcium, magnesium and trace elements absorption during infancy. *Physiological Reviews* 1997;77(3): 643-69.
46. Lonnerdal B, Cederblad L, Davidsson, Sandstrom B. The effect of individual components of soy formula and cow milk formula on zinc bioavailability. *Am J Clin Nutr* 1984;40:1064-70.
47. Pabon M, Lonnerdal B. Effect of citrate on zinc bioavailability from milk, milk fractions and infant formulas. *Nutr Res* 1992;13:103-11.
48. Berdanier, C.D. Advanced Nutrition Micronutrients. *CRC Press LLC* 1998.
49. Perales S, Barberá R, Lagarda MJ, Farre R. Fortification of milk with calcium: effect on calcium bioavailability and interactions with iron and zinc. *J Agric Food Chem* 2006;54:4914-06.
50. Brushmiller JG, Ames RW, Jacobs FA, Nelson LS. Intraluminal chemistry of zinc in milks. *Biol. Trace Elem Res* 1989;19(1-2):71-92.