

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

ZINC (Zn)

por

JM DE GANDARIAS, E SABINO, P F SILVEIRA, CLARA SÁNCHEZ, J J GOIRIENA DE GANDARIAS



BILBAO

MMII

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS: MONOGRAFÍAS

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



Zinc (Zn)

JM DE GANDARIAS, E SABINO, JA GONZÁLEZ, IÑAKI ASKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. DATOS DE INTERÉS
- III. FUENTES EN LA NATURALEZA
- IV. REQUERIMIENTOS
- V. HOMEOSTASIS DEL Zn
 - A. *Absorción y almacenamiento de zinc. Metalotioneína (MT)*
- VI. CIRCULACIÓN DEL ZINC POR LA SANGRE
- VII. EXCRECIÓN DEL ZINC
- VIII. ACCIÓN FISIOLÓGICA
 - A. *Actividad catalítica*
 - B. *Actividad estructural*
 - C. *Actividad reguladora-limitante de carácter metabólico*
- IX. EL Zn Y LA ESTABILIZACIÓN-COORDINACIÓN DE MEMBRANAS
- X. DEFICIENCIA DE Zn EN HUMANOS
 - A. *Acrodermatitis enterohepática*
 - B. *Zn y enfermedad de Alzheimer (EA)*
 - C. *Zn y anemia falciforme (Sick Cell Disease, SCD) o anemia macrocítica de Biermer*
- XI. DEFICIENCIA DE Zn EN ANIMALES: PARAQUERATOSIS HEREDITARIA
- XII. TOXICIDAD
- XIII. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN Zn
- XIV. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

Oligoelemento esencial, ampliamente distribuido en ambos reinos: animales y vegetales. Abunda en cereales, legumbres, frutos secos, pelos, uñas, huesos, hígado, musculatura, eritrocitos y células β del páncreas.

Actualmente, viene ya adjudicándosele al **Zn** un protagonismo creciente en torno a la etiopatogenia de múltiples afecciones. Así pues se considera que los iones Zn ejercen marcada influencia sobre el **sistema inmunitario** (Fraker y King, **2004**) y actúan sobre diversos receptores hormonales. Investigaciones mas recientes en humanos (Dong & Lovell, **2008**) desvelan cierta progresiva interrelación entre escasez dietética de **Zn** y **enfermedad de Alzheimer**.

Su función principal está asociada a múltiples actividades metabólicas, ya que es un componente de numerosas enzimas (**metaloenzimas**) y proteínas (**metalotioneínas**), entre las que descuellan las implicadas en la regulación del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, así como en la replicación de ácidos nucleicos (**RNA** y **DNA polimerasas**) con su correspondiente expresión génica, al igual que en la biosíntesis del **hemo**, la embriogénesis y/o su autodestrucción celular (**apoptosis**), a nivel intranuclear, los iones **Zn** contribuyen también a estabilizar el **DNA** y la **cromatina**, mientras que los iones **Ca²⁺** desencadenan y activan la **apoptosis** (Ahn y cols., **1998**).

Los primeros datos sobre la esencialidad dietética de nuestro **oligoelemento** fueron publicados por Kernkamp y Ferrin en **1953**, tras apreciar que la *carencia de zinc* en cerdos promovía, prontamente, *anorexia*, *adipsia* y *lesiones cutáneas: alopecia e hiperqueratosis epidérmica* (fig. **6**) con *costras* en zonas articulares de las patas: *corvejón*, *rodilla* y *cuartilla*, que menoscaban seriamente la motilidad de estos animales. El ganado vacuno también resulta afectado severamente por deficiencia en **Zn**, al desarrollar la denominada **paraqueratosis hereditaria** (ap. **XI**).

Y por su parte, Roth y Kirchgessner (**1998**) han constatado que la deficiencia de **Zn** en algunas especies animales afecta significativamente a los niveles circulantes de **gonadotropinas** (v. ap. **XI**). Y experimentalmente, Sugarman y Munro (**1980**) demostraron que los adipocitos aislados de *ratas seniles* captaban mucho menos **Zn** que los de *ratas jóvenes*.

En la especie humana, Prasad (**1961**) describió una asociación entre *hipogonadismo* y *enanismo nutricional en adolescentes* de Oriente Medio por consumo de *dietas escasas en zinc*. También, se identificó en niños una patología severa de causa genética, la **acrodermatitis enterohepática**, por un mecanismo defectuoso del transporte del **Zn** a través de membrana, que dificultan su absorción a nivel intestinal (v. aps. **V** y **X**). Otra deficiencia severa en **Zn** fue la detectada por Henderson y cols (**1992**) en personas sometidas a *nutrición parenteral total (NPT)*, cuando las soluciones utilizadas con esta técnica resultaban escasas o carentes de este oligoelemento. Datos más amplios fueron transcritos por Alfieri, Leung y Grace, (**1998**), al detectar deficiencias de **Zn** y **Se** en pacientes quirúrgicos, igualmente sometidos a *nutrición parenteral total (NPT)*.

Actualmente, se consideran los siguientes signos como rasgos principales del cuadro clínico carencial de **Zn** en la especie humana: *enanismo*, *hipogonadismo*, *hiperamoniemia*, *anos-*

mia (pérdida del olfato), *ageusia* (pérdida del gusto), *adipsia* (pérdida de la sed); siendo esta deficiencia endémica en algunas regiones de Oriente Medio (Irán, y otros países del Golfo Pérsico) y África (Kenia) que practican la **geofagia**; en algunos centros escolares de este último país, Geissler y cols (1997) constataron que esta incidencia alcanza a un **73 %** de los niños, con una ingesta personal media de **28 g** diarios de *tierra arcillosa*, *compromtiendo así severamente el proceso de absorción intestinal* (v. ap. **V**) de **zinc** y de otros metales. Y en general, lamentablemente, esta práctica guarda relación directa con la pobreza e ignorancia de sus gentes.

La **anorexia** y **adipsia**, precoces rasgos distintivos en humanos y animales deficientes en **Zn**, que son atribuibles a la **ageusia**, quizás también podrían deberse, según McClain y Kasarskis (1985), a la afectación respectiva del sistema nervioso central, a nivel del *núcleo hipotálamo lateral*, la *amígdala* y *corteza cingular posterior*, aunque este asunto continúe pendiente de una información científica más convincente.

En todo caso, la suma de **ageusia** + **anorexia** + **adipsia** forzosamente aboca a una **hiponutrición severa** con el consiguiente deterioro de la biosíntesis proteica, lo que generaría *enanismo* y *trastornos del desarrollo*.

Ante una patología tan diversificada atribuible a la carencia de zinc, recomendamos al lector que consulte la tabla **6** y los apartados **X** y **XI**.

II. DATOS DE INTERÉS

El zinc metal de color azul. Catión divalente con peso atómico, **65,38**; y número atómico, **30**. Isótopos radiactivos de larga vida: ^{65}Zn , **244 d**; ^{72}Zn , **47 h**; ^{69}Zn , **14 h**; $\text{mcmol/L} \times 6,54 = \text{mcg/dL}$; $\text{mcg} \times 0,153 = \text{mcmol/L}$.

El contenido total de **Zn (CNZn)** en el cuerpo humano es de **1,5-2,5 g (2,3-3,8 mmol)/70 Kg**; **20-35 mg/Kg (0,3 - 0,5 mmol)/Kg** de peso. En diversas especies animales (rumiantes, ganado porcino, équidos), las concentraciones de **Zn/Kg** de peso son próximas a las referidas para el hombre.

La *superóxido dismutasa* (v. ap **VIII**), metaloenzima - **Cu**, **Zn** protectora de los eritrocitos frente al radical libre O_2^- , incrementa extraordinariamente su actividad en presencia del radical HS^- , con una $K_m = 80 \text{ mmol HS}^-$ (Searcy, Whitehead y Maroney, 1995).

El **Zn** muestra gran afinidad por los grupos **tiol** e **hidroxilo**; es *proclive* a la formación de complejos con nucleótidos, aminoácidos (v. ap. **V**) y péptidos, compitiendo con otros metales (**Cu**, **Fe**, **Pb**, **Cd** y **Co**) para formar sulfuros.

III. FUENTES EN LA NATURALEZA (TABLA 1)

Tabla 1.— Contenido en Zinc por 100 g. de porción comestible

Animales	mg	Vegetales	mg
Ostras	52,00	Cereales desayuno (con miel)	18,70
Cerdo (hígado)	6,90	Lentejas	9,00
Ternera (hígado)	4,80	Harina integral	5,50
Leche de vaca descremada (polvo)	4,40	Judías secas	5,20
Buey (solomillo)	4,30	Pan integral	5,00
Queso de bola, yema (huevo)	4,00	Guisantes secos	3,50
Cordero (hígado)	3,90	Soja en grano	3,00
Cangrejo	3,80	Maíz cocido	2,00
Cigalas, gambas	3,60	Harina de trigo	1,70
Ternera (bistec), queso Manchego	3,50	Col cruda	1,50
Pollo (hígado)	3,40	Pasta sémola (trigo), tapioca	1,00
Buey (semi-graso)	3,30	Haba fresca	0,70
Ternera (solomillo)	3,10	Espinacas, lechuga	0,50
Anguila, queso Camembert	3,00	Grellos y nabizas	0,40
Pato	2,70	Boniato y patata	0,30
Pies de cerdo	2,60	Berenjena	0,28
Langosta, jamón del país	2,30	Calabacín, calabaza	0,20
Bacon, lubina, mejillón	1,80	Col cruda	0,15
Almejas, chirlas	1,70	Alcachofa, apio	0,10

Tabla 2. Contenido de Zn en alimentos para animales

Alimentos	mg/Kg de porción comestible seca
Harina semillas oleaginosas	60-80
Forrajes	25-100
Cereales (granos)	25-35
Harina animal (hígado)	60-80
Suero de mantequilla	40-45
Caseína	25-30

IV. REQUERIMIENTOS (Tabla 3)

Tabla 3. Requerimientos diarios de Zn en humanos

Grupos	Edad (años)	mg/día
Lactantes	-	5
Niños	1-5	10
Adolescentes	-	>11
Hombres	-	15
Mujeres	-	12
Mujs. embarazadas	-	15
Mujs. lactantes	-	20

Tabla 4. Requerimientos diarios de Zn en animales

Especies	mg/Kg de peso de alimentos
Ganado vacuno	30
Vacas preñadas y/o en lactación	40
Ganado ovino	20-35
Ganado caprino	10
Ganado porcino (en crecimiento)	50
Ganado porcino (ya desarrollado)	>50
Équidos	40
Aves (pollos)	40
Aves (gallinas ponedoras)	>40
Gatos	25-50
Roedores	15-30

V. HOMEOSTASIS DEL Zn

Guarda relación mayoritaria con la *ingesta-absorción* de este oligoelemento y con su *eliminación fecal*.

A. ABSORCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE ZINC. METALOTIONEÍNA

El **zinc** se absorbe entre el **20 y 60 %**, en relación inversa con su cuantía en la dieta y el contenido de sus depósitos. La absorción cursa, principalmente, en el yeyuno; con menores proporciones en estómago, íleon e intestino grueso. El zinc se absorbe al estado iónico, **Zn²⁺**; y asociado

a ciertos aminoácidos, especialmente como complejos **Zn-histidina**, **Zn-cisteína** y **Zn-metionina**. Cheng, Kornegay y Schell (1998) han demostrado que la ingesta por cerditos del complejo **Zn-lisina** más **ZnSO₄**, además de favorecer la absorción intestinal del **Zn** promueve el crecimiento y almacenamiento de este mineral en dichos animales. Y asimismo, propicia la absorción de **Zn**: la presencia de algunas *prostaglandinas*, principalmente la **PGE₂**; mientras que, otras *prostaglandinas* obstaculizan su absorción, especialmente la **PGF₂**, así como la presencia abundante de fitatos o alcoholes-polifosfatos y/o la fibra alimentaria. Mas, conviene señalar que en el proceso de absorción compiten con el **zinc** por la misma *proteína transportadora* ("carrier") los siguientes iones divalentes: **Cu, Fe, Cd, Co, Cr, Mn** y **Se**.

El grado de absorción decrece con el avance de la edad, anotándose ingresos elevados de zinc en el recién nacido; y muy limitados, en cambio, en el anciano.

En la incorporación desde la *luz intestinal* (fig 1) hasta el *enterocito* (2) intervienen dos mecanismos: uno, de *difusión simple*; y otro, de *transporte mediado* por una proteína transportadora ("carrier"). Su salida del *enterocito* cursa a través de la *membrana basolateral* hasta el *espacio intersticial* (3); y dicho *transito* se efectúa por *transporte activo*, hasta la incorporación del zinc a los *capilares sanguíneos* (4), accediendo por el *sistema porta* (5) al *hígado* (6).

Un depósito significativo de **zinc** lo constituye la **metalotioneína (MT)**, una proteína de **62 aa**, con peso molecular de **10 kD**, rica en cisteína, que contiene **7 átomos-gramo de Zn/mol**, elaborada en la mucosa intestinal; y que mediante sus grupos *sulfhidrido* fija tam-

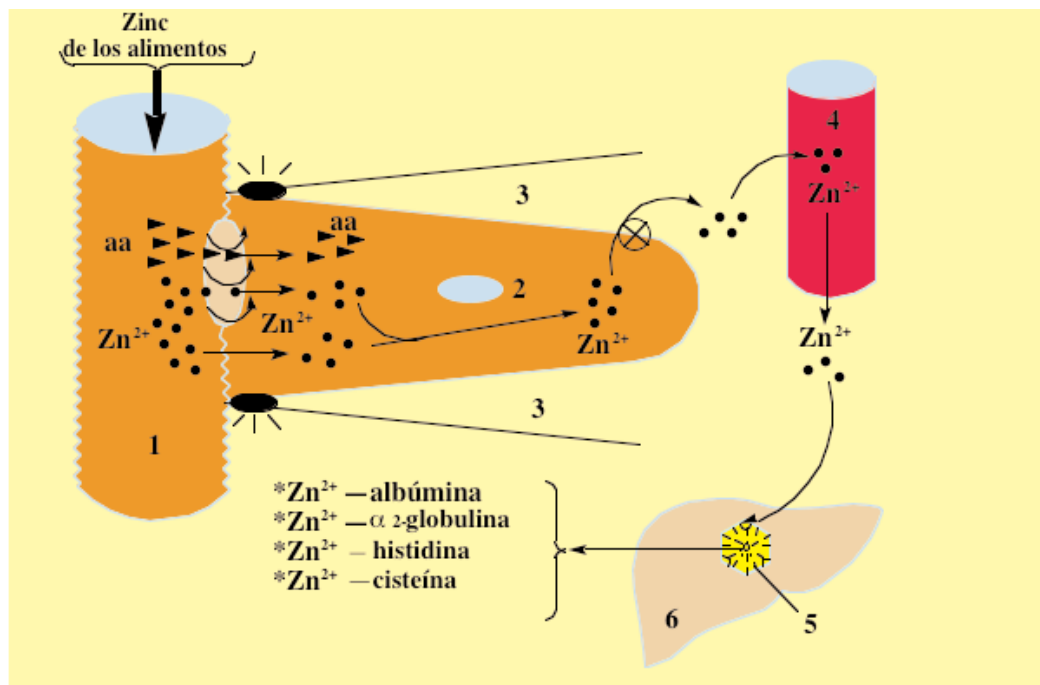


Fig. 1.-HOMEOSTASIS DEL ZINC . (Consúltese texto, aps. V-A, VI y VII).

bién **cobre** y otros iones. Asimismo - a partir de la **MT** formada y ubicada en los enterocitos - se segrega hasta la luz intestinal el titulado *zinc endógeno*. Por cierto, que la(s) **MT(s)** desempeña(n) un *rol* relevante en los procesos alérgicos (v. ap. **X-A**). El siguiente diseño, de Vallee y Falchuck (1993), muestra un diagrama parcial de la **MT** con dos *racimos* que contienen zinc: uno, con **3** átomos de **Zn**, pertenecientes al residuo polipeptídico **-NH₂**; y otro, con **4** átomos de **Zn**, al extremo polipeptídico contrario **-COOH**. Cada átomo de **Zn** coordina tetraédricamente con **4** restos de cisteína o enlaces (**C**) de *tiolato* (*grupo mercapto*)/*tiol*. Precisamente, las proteínas ligadas al **DNA** cuentan en su estructura con plegamientos formados por residuos de *cisteína* e *histidina*: los denominados **dedos de zinc** (v. ap. **VIII**).

Por lo que respecta a complejos de coordinación inorgánicos, dicha **estructura arracimada resulta única en biología**.

Un **60 %** del zinc se almacena en el *tejido muscular*; un **25 %** en los *huesos*; aunque también hay otros depósitos de zinc de menor cuantía en: *piel-pelo*, *hígado*, *páncreas-segmento gastrointestinal (GI)*, *sistema nervioso central*, *sangre*, *bazo*, *riñones*, y *plasma sanguíneo* (v. tabla 5).

Tabla 5. Distribución del Zn en los tejidos del adulto

(Según datos de Aggett y Comeford, 1995)

Tejido	Distribución (%)
Músculo	60
Huesos	20
Hígado	5
Piel y pelo	8 *
Páncreas y sistema GI	2
Sist. nerv. central	1,5 **
Riñones y sangre	0,8
Bazo	0,1
Plasma sanguíneo	< 0,1

* La concentración de **Zn** en pelo es de **100-125 mcg/g** (**20-25 mmol/g**).

** La concentración de **Zn** en líquido cefalorraquídeo es de **25 mcg/dL** (**5 mmol/L**).

El **Zn** almacenado en el **s.n.c.** se distribuye predominantemente por *hipocampo* y *neocórtex*, denotándose una cierta merma de dicho oligoelemento en las *fibras musgosas* de tales territorios nerviosos en los pacientes de la **enfermedad de Alzheimer** (v. ap. **X-B**).

La magnitud del contenido total de zinc en el organismo guarda relación con el funcionamiento metabólico, participando en su equilibración homeostática tanto la absorción como su eliminación fecal. La eliminación urinaria de zinc es apenas significativa: los complejos **Zn-histidina** y **Zn-cisteína**, se filtran por los glomérulos, reabsorbiéndose gran parte de los aminoácidos en *los túbulos renales*, en tanto que la mayoría de los iones *zinc* se excreta por la *orina definitiva*.

VI. CIRCULACIÓN DEL ZINC POR LA SANGRE

Su mayor concentración en sangre se halla en los *hematíes* (*eritrocitos*), donde abunda la *carboanhidrasa*, de la que el **Zn** es uno de sus principales componentes: según Eastham, **6-16,1** $\mu\text{g}/10^{10}$ hematíes; y la relación **Zn/hemoglobina** es **10-14** $\mu\text{g/g}$ de **Hb**.

Cerca del **60 %** del zinc seroplasmático viaja unido a la **albúmina**; lo que representa algo más del **35 %**, a la **α_2 - globulina**; y **2-3 %**, a los aminoácidos, especialmente a **histidina** y **cisteína** (v. fig. 1). La concentración seroplasmática de zinc en **adultos** de ambos sexos es de **65 -165** mcg/dL (**13-35** mcmol/L); en niños, algo más elevada, **70-150** mcg/dL (**14-30** mcmol/L).

Las referencias sobre **deficiencia de Zn**, tan frecuentes en **seniles**, han sido aportadas por Boosalis y cols (**1995**) en la obra *Geriatric Nutrition* de Morley y cols (**1995**); y correspondientemente, *bajas concentraciones seroplasmáticas de zinc* en seniles, tanto institucionalizados (Field y cols, **1987**) como residentes en sus propios domicilios (Bunker y cols, **1987**). Y en el *pelo*, **100-125** $\mu\text{g/g}$ (**20-25** mcmol/g); en *líquido cefalorraquídeo*, **25** mcg/dL (**5** mcmol/L).

VII. EXCRECIÓN DEL ZINC

La magnitud del contenido total de zinc en el organismo guarda relación con el *funcionalismo metabólico*, participando en su equilibración tanto la *absorción* como la *eliminación fecal* que representa su principal vía de expulsión. A la luz intestinal afluye el **zinc endógeno** (v. ap. V), ubicado en los enterocitos así como el contenido en jugo pancreático y bilis, reabsorbiéndose, a su vez, una gran parte hacia el **hígado** mediante la **circulación enterohepática**.

En cambio, la eliminación *urinaria* de zinc es poco significativa: sus *complejos Zn-histidina* y **Zn-cisteína** se filtran por los *glomérulos*, reabsorbiéndose gran parte de sus *aminoácidos* en los *túbulos renales*, mientras que el resto de una mayoría de los *iones zinc* se excreta por la *orina definitiva*.

VIII. ACCIÓN FISIOLÓGICA

El zinc, como componente de más de trescientas enzimas, despliega amplias y notorias actividades funcionales:

A. Actividad catalítica

Se asegura que para ejercer esta función con más de **300** enzimas Zn-dependientes, señalaremos que como en el caso de la *carboanhidrasa*, activadora del paso $\text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$ y esencial tanto para el transporte e intercambio de CO_2 como por su contribución al mecanismo elaborador de ácido clorhídrico en el estómago.

B. Actividad estructural

El **Zn** es un magno componente estructural de **enzimas** y **proteínas del citosqueleto**, sobre el que ejerce un *rol* estabilizador en la estructura fundamental de numerosas proteínas gracias a la

disposición de los llamados **dedos de zinc**: en disposición tetraédrica, dado que un átomo de **Zn** enlaza nada menos que con **4** grupos **SH** de **cisteínas**; o de **3** **cisteínas** y **1** **histidina**.

En el caso de la enzima **superóxido dismutasa**, poderoso agente antioxidante eficaz frente a las *especies reactivas de oxígeno (ROS)* o *radicales libres de oxígeno (RLO)*, que contienen **cobre** y **zinc (CuZnSOD)**, cada uno de éstos dos *oligoelementos* cumple su función específica: el **Zn**, desempeña su *rol estructural* clave, mientras que el cobre despliega su *típica actividad catalítica*. Asimismo, el **Zn** ejerce un **efecto protector-estabilizador**, tanto por su estructura como por la función de sus membranas.

Por otra parte, membranas que como la eritrocitaria-albergue de la hemoglobina, resultan protegidas gracias a la recién mencionada **superóxido dismutasa**, frente a su escasa estabilidad, generan *hemólisis* que cursa con la expulsión de su *hemoglobina*, pigmento responsable de la **fijación-transporte-cesión** de su **oxígeno**, hasta el punto de que *vitalmente* anula la respiración química.

C. Actividad reguladora-limitante de carácter metabólico

Dicha actividad a cargo de la *fructosa 1,6-bisfosfatasa* y de otras enzimas, funcionalmente favorecidas por sus **dedos de Zinc**, reguladores de la expresión genética, que interaccionan con su **DNA**, favorecen la transcripción de genes específicos.

Entre otras enzimas importantes que contienen **zinc**, figuran: la *carboxipeptidasa pancreática A* actuante sobre el enlace dipéptido del extremo carboxílico de los polipéptidos, liberándose *aminoácidos cíclicos* (fenilalanina, tirosina, triptófano); y la *carboxipeptidasa B*, que operando sobre el enlace dipéptido del extremo carboxílico *genera-libera* un aminoácido básico (*arginina, lisina, histidina*). Ambas enzimas se encuentran en el jugo pancreático al estado de *procarboxilasas*, activándose por la **tripsina** en el intestino.

Pero hay otras enzimas que contienen **zinc**, implicadas tanto en la estabilización de *ribosomas* y *complejos hormona-receptor*, como en operaciones de *replicación-transcripción de ácidos desoxirribonucleicos* y *biosíntesis-degradación de proteínas*. Así, las *proteínas ligadas al DNA* cuentan en su estructura con **Zn** asociado a ciertos aminoácidos, formando complejos: **Zn-histidina**, **Zn-cisteína** y **Zn-metionina** (v. ap. V-A). Y es, según Berg (1990), mediante el átomo de **Zn** unido a dichos residuos que la proteína establece su ligazón con el **DNA**: **Zn-Cys2-His2....** Y un buen ejemplo de ello son las proteínas *transportadoras-receptoras* (hormonas esteroideas, calcitriol, etc), en que todas ellas para ligarse al **DNA** precisan de dichos átomos de **Zn**.

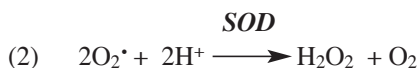
IX. EL Zn Y LA ESTABILIZACIÓN-COORDINACIÓN DE MEMBRANAS

Asimismo, el zinc contribuye a la estabilización-coordinación funcional de biomembranas, pues de una parte se fija a **grupos tiol** (v. ap. II), manteniendo la estabilidad estructural; y por otra, en su condición de componente de enzimas, contrarresta la acción deletérea de las *especies reactivas de oxígeno (ROS)*, radicales libres, especialmente a través de la *superóxido dismutasa (SOD)*, *hemocupreína* que contiene cobre, zinc, selenio y manganeso. Esta enzima presente en

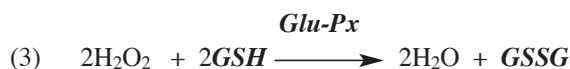
eritrocitos, hepatocitos, neuronas y otras células resulta protectora contra el peligroso poder oxidante del **ión superóxido**, un radical libre al que convierte catalíticamente en **peróxido de hidrógeno** y **oxígeno**. En el caso del *eritrocito (hematie)*, la **hemoglobina** que contiene puede experimentar una intensa oxidación, tras la ingestión de oxidantes enérgicos como el *clorato potásico* u otros, convirtiéndose en **metahemoglobina** por fijación de oxígeno como $\cdot\text{OH}$ al **Fe** del **HEM**, *creándose un grupo químico irreversible*; y por ende, inservible a procesos respiratorios, produciéndose, además una reacción de O_2 con un *electrón impar* (e^-), generándose $\text{O}_2^\cdot$, un *radical libre de oxígeno (RLO)*, *nocivo para la membrana celular*:



Ulteriormente, este radical libre de oxígeno, y en el curso de una reacción catalizada por la *superóxido dismutasa (SOD)*, reacciona con hidrógeno generándose **peróxido de hidrógeno (agua oxigenada)** u otro agente tóxico:



Finalmente, el **peróxido de hidrógeno** reacciona con el *grupo activo o glutatión reducido (GSH)* de la *glutatión peroxidasa (Glu-Px)*, convirtiéndose en agua normal y *glutatión oxidado (GSSG)*, eliminándose, así, el efecto tóxico impidiéndose la *hemólisis* que causaría el vaciamiento de los eritrocitos, situación que “daría al traste” con la *química de la respiración, indispensable para la vida*.



La falta de *superóxido dismutasa (SOD)* en ratonas transgénicas repercute en la gestación de estas hembras, según Ho y cols (1998), *detectándose una extraordinaria letalidad de sus embriones*. Consecuentemente, estos autores postulan que la **SOD** sería la mejor protectora en el curso de la *gestación*.

Por otra parte, se ha demostrado por Bogumil y cols (1998) que el **Zn** es un componente importante de la *dimetil argininas*, una proteína globular de **31,2** kDa, inhibidora actuante de la *óxido nítrico sintasa*, enzima estabilizadora en la biosíntesis del **óxido nítrico** o **factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)**. Este hecho se ha corroborado utilizando ciertos derivados de esta enzima como es la *N-omega dimetilargininas*.

Barbour y cols (1998) han demostrado que la administración conjunta de **Zn** más **timulina** y **timopoyetina**, *potencian*, notablemente, la respuesta inmune de pollos “*leghorn*” blancos frente a vacunas letales que contienen diversos antígenos.

En suma, la carencia de zinc afectará (v. tabla 6) multifuncionalmente al crecimiento, reproducción, diferenciación celular, desarrollo, poder inmunitario, función respiratoria afectada a

nivel químico en los eritrocitos (hematíes) por el paso de **hemoglobina** a **metahemoglobina**, resultando así una defectuosa digestión intestinal de los *péptidos* por hipoactividad de las *carboxipeptidasas pancreáticas A y B*, e insuficiente acidez gástrica (v. ap. **VIII**) y del metabolismo de carbohidratos por afectación de la **1, 6-bis-fosfatasa** (v. ap. **VIII**).

X. DEFICIENCIA DE **Zn** EN HUMANOS

Los principales signos-síntomas por deficiencia en zinc se transcriben en la tabla 6.

Tabla 6
Principales signos-síntomas de la deficiencia de **Zn**

<i>ADIPSIA O PÉRDIDA DE LA SENSACIÓN DE SED</i> (ap. I)	<i>DIFÍCULTOSA CURACIÓN DE LAS HERIDAS</i>
<i>AGEUSIA O PÉRDIDA DEL SENTIDO DEL GUSTO</i> (ap. I)	<i>ENANISMO</i> (ap. I)
<i>ANOREXIA O PÉRDIDA DEL APETITO</i> (ap. I)	<i>FUNCIÓN QUÍMICA RESPIRATORIA ALTERADA</i> (ap. IX)
<i>¿ CIERTO RETRASO MENTAL ? *</i>	<i>HIPOGONADISMO***</i>
<i>DEPRESIÓN-RETRAÍMIENTO</i> (ap. siguiente)*	<i>INMUNODEFICIENCIA</i> (AP. SIG.)
<i>DERMATITIS</i> (ap. sig.)	<i>INSUFICIENTE ACIDEZ GÁSTRICA</i> (APS.VIII y IX)
<i>DESARROLLO Y CRECIMIENTO RETARDADOS E INSUFICIENTES**</i>	<i>INSUFICIENTE DIGESTIÓN INTEST. DE PÉPTIDOS</i> (APS. VIII y IX)
<i>DIARREA</i> (ap. sig.) <i>VISIÓN INSUFICIENTE****</i>	
<i>DIFERENCIACIÓN CELULAR IMPERFECTA</i> (ap. IX)	

* Por afectación, al parecer, de la *FUNCIÓN TIROIDEA*.
** Por insuficiente número de receptores tisulares para la *HORMONA DEL CRECIMIENTO (STH)*
*** A la insuficiencia endocrina, comprobable por los bajos niveles de testosterona, se suma un acusado descenso en la producción de espermatozoides. Resultado : reproducción defectuosa.
**** Este defecto resulta de una disfunción de los fotorreceptores retinianos y degeneración macular.

A. *ACRODERMATITIS ENTEROHEPÁTICA*

Motivada por insuficiente absorción-aprovechamiento de **zinc**, con **fallos en el mecanismo de transporte de zinc para su absorción** a nivel de la mucosa intestinal, es una *afección hereditaria autosómica-recesiva*, caracterizada clínicamente por: **dermatitis**, con manchas en extremidades que en muchos casos afectan también a cara, nalgas y región perianal, diarrea, alopecia y marcada inmunodeficiencia, con pérdida de inmunidad, delatable por repetidos procesos infecciosos. Esta patología se acompaña de *insuficiente desarrollo-crecimiento*, **astenia**, retraimiento-carácter irresoluto, más depresión; y a veces, *alteraciones de la visión*. La confirmación diagnóstica se establece cuando las concentraciones seroplasmáticas de zinc son inferiores a **50 mcg/dL (10 mcmol/L)**.

La suplementación de zinc logra, en general, una satisfactoria remisión de estos signos-síntomas, que junto a otros causados también por deficiencia de zinc, ya se enumeran en la tabla 6.

En cuanto a la *inmunodeficiencia*, resaltan efectos positivos, ya que la suplementación con **Zn** genera un incremento en el número de *linfocitos circulantes* con una marcada respuesta de **IgG** frente a la *vacunación*.

XIV. REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

A propósito del asunto de *inmunidad* que acabamos de esbozar, merece la siguiente aportación científica: Wheeler y cols (1998), destacan el *efecto inhibidor*, que precisamente ejerce el *hidroxamato* de **Zn** sobre las *metaloproteinasas*, enzimas hidrolizantes de las *metalotioneínas* (**MT**) ricas en **Zn** (v. ap. V), circunstancia que *podría resultar de gran precisión y valía para tratamiento del asma bronquial*. A este respecto, conviene mencionar que las citadas **MT** están implicadas en la escisión de una proteína, de **45** kDa, denominada **CD23**, a la que se considera responsable del control de la producción de las **IgE**.

B. Zn Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

Características más notorias de la EA: pérdida de memoria, dificultades de razonamiento y conversación; desorientación temporo-espacial; deterioro de capacidad psicomotora; atrofia cortical, especialmente del **lóbulo temporal** y *ciertas áreas del cortex límbico (formaciones hipocampal y parahipocampal*, coparticipantes en el mecanismo de elaboración de memoria); *degeneración neuronal, acúmulos proteicos extracelulares con placas seniles difusas* en las que destaca la **proteína β -amiloide** y **ovillos neurofilamentosos** intracelulares con *severa disminución de la actividad colinérgica* en el **núcleo basal de Meynert**.

El hipocampo así como en zonas del **neocórtex** (corteza parieto-temporo-occipital), son estructuras clave en la **génesis-procesamiento de la memoria**.

Los primeros datos sobre una correlación entre deficiencia en **Zn** y demencia fueron aportados por Burnet (1981) y Constantinidis (1990-91). A partir de entonces surgió una pugna creciente sobre la importancia del **Zn** en la *neuropatología* de esta enfermedad, publicándose numerosos trabajos con resultados contradictorios:

Así, frente al criterio sobre si el **Zn** propicia la activación de los receptores de glutamato - principal aminoácido excitador del sistema nervioso central - hay entre otras *alguna referencia en sentido opuesto*, como la de que el **Zn** es *un inhibidor* de los *receptores de glutamato* tipo **NMDA** (Cuajungco y Lees, 1997; Lovell, Xie et al, 1999). Pero, además, es que han surgido otras muchas publicaciones, a cual más pesimistas, hasta sobre si los iones **Zn** *desempeñan o no su cometido-rol sobre la gestación de la EA*:

Así, Weiss y cols (2000) postulan que el **Zn** es un *mediador iónico* inductor de lesiones neurológicas cerebrales. Borchardt y cols (2000) señalan la estrecha afinidad entre **Zn** y **proteína preamiloide**, intensificando así la producción de ésta; Hirakura y cols (2000) sostienen que los iones **Zn** propician la incorporación de la **proteína beta-amiloide** a la *bicapa lipídica* de las membranas, con la consiguiente formación de *poros inespecíficos* que alteran tan vital *fenomenología de transducción-producción de potenciales de membrana*, situación que de mantenerse causaría una *desvitalización celular, abocadora a la apoptosis* (muerte) *neuronal*.

En cuanto al **factor de crecimiento nervioso- β** (NGF- β), caracterizado por su alta afinidad por el **Zn** y su marcado carácter neurotrófico, especialmente a nivel septo-hipocámpico, Crutzer y cols (1993) demostraron una *hipoactividad*, precisamente, a nivel del **núcleo basal de Meynert** en pacientes de **EA** en lo que respecta a la actividad en dicho núcleo de personas no afectadas por

tal mal. En cambio, Jette y cols (1994) no han encontrado tales diferencias, aunque, nosotros estimamos que ante dicho antagonismo de resultados, siempre debemos recordar un característico *aforismo histoquímico*, hasta ahora respetable: la *escasa actividad de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert en los pacientes de EA*.

C. Zn Y ANEMIA FALCIFORME (SICK CELL DISEASE, SCD) O ANEMIA MACROCÍTICA DE BIERMER

Prasad (2001) ha correlacionado una *insuficiencia de zinc* con los siguientes signos clínicos de anemia falciforme (SCD): crecimiento retardado, hipogonadismo, hiperamonemia y defectos de inmunidad celular. El autor ha llegado a esta conclusión tras las siguientes evidencias bioquímicas detectadas en estos pacientes: bajas concentraciones de **Zn** en plasma, eritrocitos, pelo, linfocitos, y granulocitos; e hipoactividad de enzimas **Zn**-dependientes: *carbonato anhidrasa*, en eritrocitos, *fosfatasa alcalina*, en neutrófilos; y *timidina kinasa*, en colágeno y tejido conjuntivo de piel recién sintetizada. A lo que se suma este otro dato de gran relevancia: la *hiperactividad de la ribonucleasa plasmática*, ya que el **Zn** es un *inhibidor de la actividad de dicha enzima*. Como *contraprueba*, este autor demostró en pacientes prepúberes que la *suplementación de 10 mg/día durante 1 año corrigió*, en gran parte, *dichas alteraciones*.

XI. DEFICIENCIA DE Zn EN ANIMALES: PARAQUERATOSIS HEREDITARIA

Se trata de una dolencia *autosómica-recesiva*, genéticamente definida como **A-46**, *letal* en los *homozigotos*, descrita (fig. 4) por el grupo de Vargas, da Silva Moraes y Lemos (1994), que investigaron esta enfermedad en bovinos de los estados brasileños de São Paulo y Rio de



FIG. 4. DEFICIENCIA DE ZINC EN UNA TERNERA CON PARAQUERATOSIS. (Cortesía del Prof. PV Peixoto. Itaguaí-Río de Janeiro). Consulte texto (ap. XI).

Janeiro. Esta afección, como la **acrodermatitis enterohepática** descrita en el apartado **X-A**, está motivada por una incompetencia hereditaria que afecta al mecanismo transportador de absorción del **Zn**.

Como señalan los investigadores brasileños, los becerros son *normales al nacer*; pero, *tras curridas entre dos y ocho semanas tras su nacimiento surgen los primeros signos: sialorrea intensa, estomatitis y conjuntivitis*, a lo que se añaden *exantemas, alopecia y espesamiento de la piel (hiperqueratosis) con costras en las extremidades, axilas, región cérvico-dorsal, entorno al morro, ojos y ubre de las vacas. Las lesiones, de apariencia simétrica en las patas, se inician, como se aprecia en la fig. 5, en sus partes distales (carpo, cuartilla), propagándose hasta el codo y región inguinal con rigidez de las articulaciones y arqueamiento de las extremidades posteriores. Bajo las duras costras de las lesiones, con 0,5-1 cm de espesor, hay un cobijo privilegiado para el anidamiento de múltiples colonias de microorganismos, que propician infecciones causantes de abundante supuración.*

En esta dolencia como en otras causadas por deficiencia de Zn se afectan también los órganos sexuales: menor tamaño - peso de los testículos y supresión de la espermatogénesis, seguramente por insuficientes procesos de biosíntesis tanto de proteínas como de ácidos nucleicos. Asimismo, se advierten con frecuencia alteraciones que afectan a la función reproductora de las hembras (gestación, parto, lactación) con deficiencia de zinc. También se denota una merma en la resistencia a las infecciones y menor competencia inmunitaria en los animales.

FIG. 5. LESIONES CUTÁNEAS SEVERAS EN UNA TERNERA CON DEFICIENCIA HEREDITARIA DE ZINC (Cortesía del Prof. PV Peixoto. Itaguaí-Río de Janeiro). Consúltese texto (ap. XI).

En animales monogástricos (ganado porcino) surge una patología análoga a la descrita precedentemente, destacando las costras cutáneas como se advierte en la figura 6 aportada por E. Alvarenga (1998); en los lechones se denota escaso crecimiento y lesiones que afectan a la musculatura de las extremidades, lo que unido a las rigideces articulares que padecen compromete seriamente tanto su estática como la marcha de estos cerditos.

En otros animales poligástricos (ganados ovino y caprino), la paraqueratosis muestra un cuadro semejante al descrito líneas atrás. En el ganado ovino, destaca el deterioro de la lana, que pierde su apresto y ondulación, cayéndose a corros que dejan al descubierto una piel tintada, espesa y rugosa.

En los équidos deficientes en **Zn** aparece un tipo análogo de lesiones cutáneas, con hiperqueratosis, piel rugosa, costras, etc. En los potros, también se acusa pronto esta deficiencia por su escaso crecimiento.

En las aves deficientes en **Zn** destaca llamativamente la pobreza de su plumaje, su escaso crecimiento, la patología osteoarticular con acortamiento y engrosamiento de los huesos de las patas y aumento del espesor de la articulación tarsotibial.

Los niveles sero-plasmáticos de **Zn** (ap. VI) en los animales afectados son muy bajos. Otros datos analíticos muestran leucocitosis con neutrofilia, eosinopenia y abundantes formas de linfocitos inmaduros.



FIG. 6. COSTRAS CUTÁNEAS POR DEFICIENCIA DE ZINC EN UN CERDO (Aportación de la Profª. Eva Alvarenga, Belo Horizonte, MG)). Consúltase texto (ap. XI).

La carencia de **Zn** en los animales es causa de una marcada **inmunodeficiencia**, manifiesta por deficitaria producción tímica hormonal y por la insuficiente y hasta nula respuesta linfocitaria **T** citotóxica frente a las células tumorales; Lemonnier y cols (1991), señalan que en la autopsia de los animales se aprecia una marcada hipoplasia del timo con severa depleción linfóide de la cortical, asociada a una atrofia del bazo, placas de Peyer y otros órganos linfoides.

La evolución de estos animales responde pronta y positivamente a la administración de altas dosis suplementarias de **Zn** (sulfato de zinc, óxido de zinc). No obstante, hay que persistir en la observación analítica sérica de estos animales, volviendo a socorrerlos con más dosis suplementarias de **Zn** tan pronto su zincemia < 50 mcg/dL (8 μ mol/L).

Para concluir, repetimos que todas las especies animales deficientes en zinc, a que nos hemos referido, responden satisfactoriamente a la suplementación con preparados de este metal. Sin embargo, recomendamos la conveniencia de administrar tratamientos prolongados para prevenir recidivas.

En otros aspectos, consignamos que Roth y Kirchgessner (1998) han detectado variaciones notables en las concentraciones séricas de hormonas gonadotropas y de prolactina de ratas carenciadas en **Zn**, con descenso notable de **FSH** e incrementos de **LH** y **PRL**.

D. AFLATOXICOSIS, INVOLUCIÓN TÍMICA Y DÉFICIT DE **Zn**

Mocchegiuani y cols (1998) han detectado un deterioro de la eficiencia inmunitaria junto con deficiencia de **Zn** y baja actividad tímica endocrina en cerditos hijos de cerdas expuestas a las **aflatoxinas** (AF) **B-1** y **G** (1). Como se sabe, el **Zn** es un agente activador de la hormona tímica **timulina**, responsable de la inmunidad celular.

XII. TOXICIDAD

La tolerancia a la ingesta de **Zn** es muy alta para las especies citadas en el apartado precedente, aproximadamente de alrededor de 1 g/Kg de alimento. Lo peor de la intolerancia al **Zn**, deriva de su antagonismo frente a otros minerales como **Fe** y **Cu**, con los que compete al restringir su absorción, con las consecuencias de anemia y otros trastornos referidos en otros temas.

En la especie humana, la tolerancia al **Zn** se sitúa por encima de la cuantía normal recomendada (v. Tabla 3). Al igual que para los animales, un elevado ingreso de **Zn** en el hombre restringe simultáneamente la absorción de **Cu** y **Fe**.

XIII. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN **Zn**

No se acepta como segura la analítica seroplasmaica del **Zn**: En la actualidad, se opta preferentemente por la valoración de **metalotioneína** en eritrocitos. Otras mediciones de **Zn** en orina y/o pelo son también muy utilizadas. A este respecto, merecen consignarse según datos referidos por Taneja y cols (1998) que el contenido de **Zn** en el pelo de mujeres gestantes sanas, pero descendientes de madre y padre diabéticos **tipo II** (NIDDM), era significativamente más alto que el de las mujeres gestantes sanas y sin antecedentes familiares diabéticos ni de otro tipo patológico.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

Aggett PJ (1989). *Human Biology. Edit Mills C-F, Internat Life Sci* : 259-280.

Aggett PJ, Comerford JG (1995). *Nutr Rev*, **53**: 16-22

Agpar J (1985). *Ann Rev Nutr*, **5**: 43-68.

Ahn YH, Kim YH, Hong SH, Koh JH (1998). *Exp Neurol*, **154**: 47-56.

Alfieri M A, Leung FY, Grace DM (1998). *Biol Trace Elem Res*, **61**: 33-9.

Bao B, Prasad AS, Beck FW, Godmere M (2003). *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **10**: 1152-59.

Barbour EK, Hamadeh SK, Ghanem DA, Haddad JJ, Safieh-Garabedian N B (1998). *Vaccine*, **16**: 1650-55.

Baum M, Shor-Posner G, Campa (2000). *J Nutr*, **130**: 1421S-1423S.

Baum M, Campa A, Lai S, Lai H (2003). *Clin Infect Dis*, **37**: 117-23.

Berg J-M (1990). *J Biol Chem*, **265**: 6513-6516.

Berg J-M, Yigong Shi (1976). *Science*, **271**: 1081-85.

Bettger W-J y cols (1979). *J Nutr*, **109**: 480-489.

Black RE (2003). *J Nutr*, **133**: 1485S-1489S.

Bogden y Cols (1987). *Am J Clin Nutr*, **45**: 101-109.

Bogumil R, Knipp M, Fundel SM, Vasak M (1998). *Biochemistry*, **37**: 4791-98.

Boosalis MG, Stuart MA, McClain CJ (1995). "Zinc metabolism in the Elderly ". (See *Geriatric Nutrition* , ed by Morley & cols).

Borchardt T...y cols (2000). *Cell Mol Biol*, **46**: 785-795.

Brignola C, Belloli C, Simone G (1993). *Aliment Pharmacol Ther*, **7**: 275-80.

Bunker VW, Hinks LJ, Stansfield MF, Lawson MF, Clayton BE (1987). *Am J Clin Nutr*, **46**: 353-9.

Burnet FM (1981). *Lancet*, **1**:186-8

Chandler C-G, Wang T-T-T (1986). *J Biol Chem*, **261**: 928-933.

Chandra RK (1992). *Lancet*, **340**: 1124-27.

Chausmer AB (1988). *J Am Coll Nutr*, **17**(2): 109-115.

- Cheng J, Kornegay ET, Schell T (1998). *J Anim Sci*, **76**: 1064-70.
- Chesters J-K, Quarterman J (1970). *Brit J Nutr*, **24**: 161-1068.
- Constantinidis J (1990). *L'encéphale*, **16**: 231-9.
- Constantinidis J (1991). *Med Hypo*, **35**: 319-23.
- Coppen D-G, Davies N-T (1987). *J Nutr*, **57**: 35-44.
- Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA (2006). *J Biol Chem*, **281**(34): 24085-9.
- Cuajungco MP, Lees GJ (1997). *Brain Res Rev*, **23**: 219-36.
- Eder K, Kirschgessner M (1994). *Trace Elem Electrolytes*, **11**: 55-60.
- Eder K, Kirschgessner M (1995). *Lipids*, **30**: 63-69.
- Erickson JC, Sewell AK, Jensen LT, Winge TR, Palmiter RD (1994). *Brain Res*, **649**: 297-304.
- Erreger K, Traynelis SF (2008). *J Physiol*, **586**(3): 763-78.
- Faure P & Roussel AM (1995). *Eur J Clin Nutr*, **49**: 282-288.
- Field HP, Whitley AJ, Srinivasan TR, Walker BE, Kehleher J (1987). *Intern J Vitam Nutr Res*, **57**: 311-17.
- Fischer P, Giroux A, L'Abbe M (1984). *Am J Clin Nutr*, **40**: 743-746.
- Franklin RB, Costello LC (2007). *Arch Biochem Biophys*, **463**(2) : 211-7.
- Fraker PJ y King LE (2004). *Annu Rev Nutr*, **24**: 277-98.
- Gandarias JM de, Silveira PF, Sabino E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- Hajo Haase y Lothar Rink (2007). *Biometals*, **20**(3-4): 579-85.
- Halsted C-H, Keen C-L (1990). *Europ J Gastroenterol Hepatol*, **2**: 399-405.
- Geissler PW, Mwaniki DL, Tghiongo F, Friis H (1997). *Trop Med Int Health*, **2**: 624-30.
- Hirakura Y y cols. (2000). *Amyloid Int J Exp Clin Invest*, **7**:194-199.
- Ho E, Ames B (2002). *Proc Natl Acad Sci*, **17**: 1841-48.
- Ho E, Courtemanche C, Ames B (2003). *J Nutr*, **133**: 2543-49.
- Ho YS, Gargano M, Cao J, Bronson RT, Heimler I, Hutz RJ (1998). *J Biol Chem*, **273**: 7765-69.

- Holbrook J, Smith J, Reiser S (1989). *Am J Clin Nutr*, **49**: 1290-1294.
- Jachson KA & Ford D (2008). *Biochem Soc Trans*, **36**(6): 1262-6.
- Jette N, Cole MS, Fahnestock M (1994). *Mol Brain Res*, **25**: 242-50.
- Kernkamp H-C-T, Ferrin E-F (1953). *J Am Vet Med Assoc*, **123**: 217-223.
- King J, Shames DM, Woodhouse LR (2000). *J Nutr*, **130**: 1360S-1366S.
- King LE, Fraker PJ (2002). *J Nutr*, **132**: 3391-7.
- Klaus-Helge I, Lothar R (2003). *J Nutr*, **133**: 1452S-1456S.
- Klevay L, Pond W, Medeiros D (1994). *Nutr Res*, **14**: 1227-1233.
- Lemonnier D, Acher S, Boukaiba N, Flament C, Piau A, Chappuis P (1991). *Eur J Clin Nutr*, **45**: 281-6.
- Lonnerdal B (2000). *J Nutr*, **130**: 1378S-1383S.
- Lovell, Xie et al, 1999 (citados por Prasad).
- McDonald RS (2000). *J Nutr*, 1500S-1508S.
- McCall KA, Huang Ch, Fierke CA (2000). *J Nutr*, **130**: 1437S-1446S.
- McClain CJ, Kasarskis EJ (1985). *Prog Food Nutr Sci*, **9**: 185-226.
- Maser RE & Farquhar WB (2008). *Diabetes Care*, **31**(12): 2279-80.
- Mocchegiani E, Corradi A, Santarelli L, Tibaldi A, de Angelis E, Borghetti P, Bonomi A, Fabris N y Cabassi E (1998). *Veterinary Immunol Immunopathol*, **62**: 245-60.
- Morley JE, Glick Z, Rubenstein LZ (1995). *Geriatric Nutrition*. Raven Press. N. York.
- Nakashima AS & Dyck RH (2008). *J Neuroscience*, **28**(51): 13995-9.
- Nowak G Seewczyk B, Pilc A (2005). *Pharmacol Rep*, **57**(6): 713-8.
- O'Dell BL (2000). *J Nutr*, **130**: 1432S-1436S.
- Prasad AS, Zis Gerald JT, Hess JW (1993). *Nutrition*, **9**: 218-24.
- Prasad AS (2001-2002). *Am J Clin Nutr*, **75**: 181-182.
- Rachline J & Paoletti P (2005). *J Neuroscience*, **25**(2): 308-317.
- Roth H, Kirchgessner M (1998). *J Anim Physiol & Anim Nutr*, **78**: 212-19.

- Sandstead H-H (1995). *Am J Clin Nutr*, **61**(suppl): 6621-624.
- Sandström B, Sandberg A (1992). *Trace Elem Electrolytes Health Dis*, **6**: 99-103.
- Saltik-Temizel IN & Yüce A (2008). *Turk J Gastroenterol*, **19** (4). 234-8.
- Siegel RM, LaGrone DH (1995). *Clin Pediatr*, **2**: 55-56.
- Sugarman B, Munro HN (1980). *J Nutr*, **28**: 1425-38.
- Tamura T, Goldenberg R-L (1996). *Nutr Res*, **16**: 139-181.
- Taneja J, Mahajan M, Gupta S, Singh KP. (1998). *Biol Trace-Element Res*, **62**: 255-64
- Tsusi S, Kobayashi H, Uchida Y, Ihara Y, Miyatake T (1992). *EMBO J*, **11**: 4843-50.
- Vallee BI, Falchuck KH (1993). *Biochem Rev*, **53**:79-117.
- Vargas Peixoto P, da Silva Moraes S, Lemos R-A (1994). “Ocorrência da paraqueratose hereditária (Linhagem letal A-46) no Brasil”. *Pesq Vet Bras*, **14**: 79-84.
- Weiss JH, Sensi SL, Koh JY (2000). *TIPS*, **21**: 395-405.
- Wheeler DJ, Parveen S, Pollock K, Williams RJ (1998). *Immunology*, **95**: 105-10.
- Wood RJ (2000). *J Nutr*, **130**: 1350S-1354S.
- Zalewski PD (2006). *Curr Opin Pharmacol*, **6** (3): 237-43.

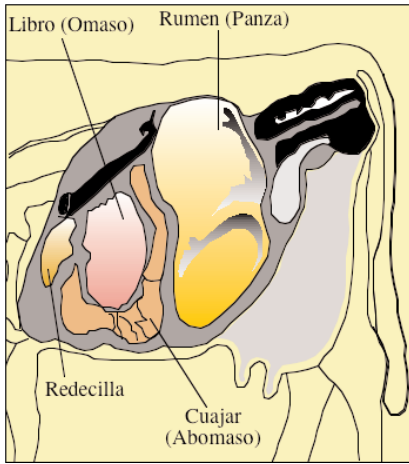


FIG. 2.- ABSORCIÓN EN ANIMAL POLIGÁSTRICO
(Consúltese texto, ap. V-A).

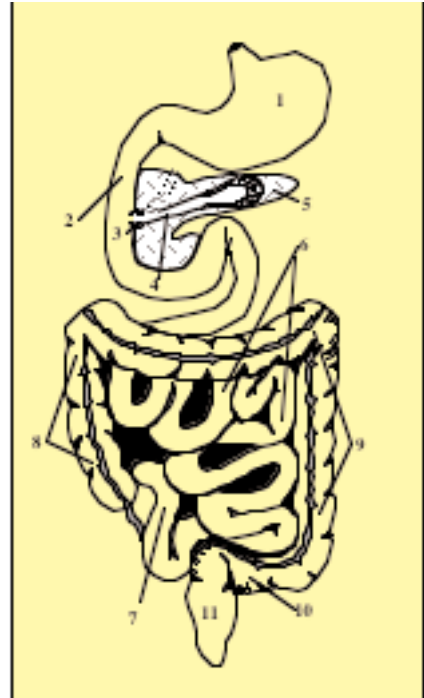


Fig. 1.- ABSORCIÓN DEL ZINC EN HUMANOS Y ANIMALES MONOGÁSTRICOS. (Consúltese texto, ap. V-A). 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, íleon; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.

