

# Aspectos Relevantes del Cinc y el Cobre en la Bioquímica de la Nutrición

Raimundo E. Cordero Muñoz

Cátedra de Bioquímica "A". Departamento de Bioquímica. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela.

## Resumen

El organismo está sujeto a la interrelación dinámica de una serie de factores ambientales, entre los que se encuentra la alimentación; ésta aporta cantidades apreciables de elementos conocidos como macronutrientes y también elementos que, si bien se necesitan en pequeñas cantidades, no dejan de ser esenciales. Dentro de éstos se consiguen dos metales de transición, el cinc (Zn) y el cobre (Cu), que poseen ciertas propiedades químicas que los hacen especialmente útiles e importantes en los sistemas biológicos porque son cofactores de numerosas enzimas y factores de transcripción en las que cumple función relevante, en los procesos metabólicos de los macronutrientes, en la respuesta inmune y el crecimiento y desarrollo óptimo. La presente revisión brinda aspectos relevantes de la nutrición y la bioquímica de estos dos micronutrientes; así como de algunos métodos para su determinación con la finalidad de establecer su condición en el organismo.

**PALABRAS CLAVE:** Cinc, Cobre, Crecimiento, Deficiencia, Métodos de determinación.

## Abstract

### RELEVANT ASPECTS OF ZINC AND COPPER IN BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

Organic functions depend on the dynamic interrelationship of a series of environmental factors, among them daily nutrition; which brings a certain quantity of elements known as macronutrients and also elements needed in small quantities, however they are highly important. As micronutrients there are two transition metals: Zinc (Zn) and Copper (Cu); these two metals have certain chemical properties that make them important in the biological system, they are cofactors of many enzymes and transcription factors that perform relevant functions in several metabolic pathways, in the immune response and growth and development process. The review offers relevant aspects about nutrition and biochemistry of these two micronutrients and the methods for its assay in order to establish its condition in the organism.

**KEY WORDS:** Zinc, Copper, Growth, Deficiency, Assay methods.

## Introducción

Los micronutrientes y, dentro de ellos, los elementos trazas cinc (Zn) y cobre (Cu), están involucrados en muchos procesos metabólicos que son vitales para el funcionamiento óptimo del organismo porque favorecen la utilización de los macronutrientes, ya sea como fuentes de energía o como sustrato para la síntesis o recambio de tejidos; también participan en los sistemas de defensa del organismo contra la excesiva producción de radicales libres y en la respuesta inmune. Estas funciones las ejercen formando parte estructural y funcional de numerosas metaloenzimas y proteínas, que incluso pueden participar en la regulación de la expresión genética.<sup>1</sup>

Este artículo presenta los hallazgos más relevantes del papel en la nutrición y la bioquímica de estos micronutrientes.

## Cinc

El cinc (Zn), elemento metálico (número atómico 30, peso atómico 65,37 gr/mol), constituye cerca del 0,02% de la corteza terrestre.<sup>2</sup> Debido a su naturaleza de elemento de transición, posee ciertas propiedades químicas que lo hacen especialmente útil e importante en los sistemas biológicos. El Zn es capaz de constituir un fuerte complejo, pero a la vez cambiante y flexible, con moléculas orgánicas, por lo que se puede conseguir involucrado en la modificación de la estructura tridimensional de ácidos nucleicos, proteínas específicas, membranas celulares, así como de ser capaz de influenciar las propiedades catalíticas de varios sistemas enzimáticos y de señalización intracelular.<sup>3</sup> Otra característica a resaltar, es su ausencia de propiedad de óxido reducción, lo cual le permite ser transportado en los sistemas biológicos, sin inducir daño oxidativo, como puede ocurrir con otros



elementos trazas, tales como, el hierro y el cobre.<sup>3</sup> También es un buen aceptor de electrones, lo cual le permite intervenir en la hidrólisis de los enlaces químicos.<sup>4</sup>

Las carnes, hígado, huevos y alimentos marinos son considerados una buena fuente de Zn (20-40 mg/g de tejido fresco en las carnes rojas, pero el aporte es menor tanto en las carnes blancas, como en las aves), por carecer de constituyentes químicos que inhiben la absorción del mismo y por la presencia de cisteína e histidina, que mejoran su solubilidad.<sup>5</sup> Frecuentemente, la ingesta de Zn está correlacionada positivamente con la ingesta proteica, pero la relación exacta está influenciada por el tipo de fuente proteica.<sup>6</sup>

Cereales integrales y proteínas vegetales (30 mg/g las lentejas y los cereales; en especial, las harinas integrales, el maíz, el arroz descascarillado y la proteína de soya: 10-15 mg/g), contienen Zn en una forma menos disponible. El ácido fítico (inositol polifosfato) contenido en los alimentos de origen vegetal explica, al menos en parte, la muy baja disponibilidad del Zn de esos alimentos.<sup>7</sup> El efecto del fitato en la absorción del Zn depende grandemente de la tasa molar fitato/Zn; por lo que se ha determinado que una dieta con una relación >15 está asociada a pobre biodisponibilidad, entre 5 y 15 buena y <5 tiene una muy buena disponibilidad de Zn, por tanto, para el establecimiento del requerimiento de Zn, para las diferentes edades y género, se ha tomado en cuenta esta relación.<sup>8</sup>

El calcio *per se* probablemente no afecta la biodisponibilidad del Zn; el calcio es importante en la presencia de fitatos, dado que el complejo Ca-Zn-fitatos es más insoluble que los formados por cada uno de los elementos cuando se combinan separadamente con el fitato.<sup>9</sup>

El cinc es absorbido por mecanismo mediado por transportador y difusión, a lo largo del intestino delgado y quizá también por el colon. La absorción se hace de un modo más eficaz en el yeyuno que en el duodeno, y éste lo absorbe más eficazmente que el íleon.<sup>4,10</sup> Sin embargo, en razón de la significativa circulación enteropancreática del cinc, que conduce a su secreción intestinal endógena por lo menos del doble de las cantidades consumidas cotidianamente, es probable que la absorción en el intestino distal sea funcionalmente muy importante.<sup>11</sup>

Entre los factores que afectan la absorción de este elemento se incluyen su cantidad y formas

consumidas; promotores dietéticos, tales como proteína animal, compuestos orgánicos de bajo peso molecular, inhibidores dietéticos, tales como, fitato y, posiblemente, hierro y calcio cuando son consumidos como suplementos; así como estados fisiológicos como preñez, lactancia y niños de poca edad, todos incrementan la demanda de Zn.<sup>12</sup>

Luego de ser absorbido, el Zn es liberado por las células intestinales en la superficie serosa basolateral a los capilares mesentéricos y es llevado, por la sangre portal, al hígado. El Zn absorbido está inicialmente unido a la albúmina.

El contenido de Zn corporal total es controlado en parte por la regulación de la eficiencia de la absorción intestinal y la excreción del *pool* endógeno.<sup>11-12</sup> Cuando la concentración intraluminal de Zn aumenta, la absorción fraccional disminuye, pero la cantidad total de Zn absorbido aumenta linealmente. La regulación de la absorción intestinal solamente provee el "control grueso" del Zn corporal total. Un incremento en la excreción fecal de Zn endógeno provee el "control fino" necesario para el balance de la retención neta de este metal de acuerdo con las necesidades metabólicas. Se ha determinado que la regulación homeostática del Zn está influenciada por el estado fisiológico y la edad del individuo, así como por hormonas asociadas con estrés (corticosteroides y algunas citoquinas), las cuales pueden incrementar la eficiencia de la absorción de este mineral.<sup>9</sup>

Las pérdidas fecales de Zn son una combinación de Zn dietético no absorbido y secreciones de Zn endógeno en las que las secreciones pancreáticas son una de las mayores. Otras fuentes incluyen las secreciones biliares y gastroduodenales, flujo transepitelial de Zn de las células mucosales y remoción de células mucosales viejas en el intestino.<sup>4</sup> Mucho del metal secretado en el lumen intestinal es reabsorbido y retornado al organismo. La cantidad de Zn secretado en el cuerpo varía con su ingesta. En humanos, las pérdidas fecales pueden ser de <1 mg/día con ingestas extremadamente bajas o pasar de 5 mg/día con ingestas extremadamente altas.<sup>13</sup>

Normalmente, el Zn urinario (400-600 g/día) proviene de la porción ultrafiltrable del Zn plasmático. Bajo condiciones basales más del 95% del Zn filtrado es reabsorbido en la parte distal del túbulo renal. La cantidad de Zn excretado en la orina está



altamente correlacionada con la tasa de producción de orina (o volumen urinario) y la excreción de creatinina. Estados catabólicos, tales como los resultantes de quemaduras severas, cirugía mayor u otros traumas y estados de ayuna total, causan incremento significativo de pérdida de Zn por la orina; así como los agentes quelantes.<sup>14</sup>

Otras vías de excreción de Zn son la descamación de la piel, crecimiento del cabello, el sudor (1mg/día), el semen (una eyacuación contiene aproximadamente 1 mg) y las secreciones menstruales 0,1 a 0,5 mg por periodo.<sup>14</sup>

Cerca de 3 mg de Zn están normalmente circulando en el plasma de manera regular, el cual está unido a  $\beta$ 2-macroglobulina (40%), albúmina (57%) y aminoácidos (3%).<sup>15</sup> El unido levemente a la albúmina y aminoácidos es el involucrado en el transporte y liberación de Zn a los tejidos. Se han descrito una serie de transportadores que se encargan de la captación y excreción del Zn en la célula y sus organelos.<sup>16,17</sup> Debido a que la cantidad total de este metal presente en los tejidos es mucho más grande que el presente en el plasma, variaciones relativamente pequeñas en el contenido de Zn en los tejidos, tales como el hígado, pueden tener efectos dramáticos en su concentración a nivel plasmático.

El contenido corporal total de Zn de un adulto está entre 1,5 a 2,5 g, la mayoría del cual se consigue en el espacio intracelular, principalmente en músculos, hígado y otros órganos.<sup>3</sup> Aproximadamente, 90% del Zn corporal se recambia o moviliza lentamente y por tanto, no está disponible inmediatamente para el metabolismo, el restante comprende el llamado *pool* de cinc de intercambio rápido, el cual es particularmente importante para mantener las funciones dependientes de este micronutriente en los sistemas biológicos. El tamaño de este *pool* es sensible a la cantidad de cinc adsorbido de la dieta y un suministro dietético, razonablemente constante, es necesario para satisfacer sus requerimientos para mantenimiento y crecimiento.

A este metal se le reconocen diversas funciones; especialmente, ha sido identificado en numerosas enzimas (más de 200 metalo-enzimas dependientes de cinc), en las que puede estar directamente involucrado en la catálisis enzimática o colaborar en el mantenimiento de la estructura tridimensional conveniente de la enzima para su adecuado funcionamiento.<sup>4</sup> Es un componente

en la estructura y función de biomembranas en la que puede estabilizar grupos tiol y fosfolípidos, ocupar sitios que puedan contener otros metales de transición (Fe, Cu) con potencial redox y estar involucrado en la extinción de radicales libres por su asociación con la metalotioneína.<sup>18</sup>

Varios factores de transcripción han sido reportados los cuales contienen regiones de "dedos de cinc" (dominios que tienen repetidos residuos de cisteína e histidina que unen al Zn en una configuración tetrahedro). Se ha determinado que estas regiones son necesarias para el enlace de los factores de transcripción al DNA; un mecanismo sugerido del control de la transcripción puede involucrar el enlace y liberación del Zn de esta región en respuesta a cambios asociados con el contenido de Zn nuclear.<sup>19</sup> Igualmente, se considera necesario para la estabilización del RNA, DNA y ribosomas<sup>20</sup> y para estabilizar algunos complejos hormona-receptor.

Debido a su importancia en muchos procesos del metabolismo intermediario, constitución de la membrana biológica y estabilidad de la estructura de factores de transcripción, se le han asignado múltiples funciones biológicas, entre las que se pueden mencionar: la integridad epitelial, defensa del organismo, especialmente en la respuesta inmune celular,<sup>21,22</sup> formación de huesos, y el crecimiento y desarrollo de tejidos<sup>23-26</sup> y en el desarrollo psicomotor y cognoscitivo.<sup>27,28</sup> Por esta razón, su deficiencia, principalmente en niños, puede resultar en aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas,<sup>29</sup> defectos en el crecimiento y desarrollo de tejidos,<sup>23-25</sup> pobre cicatrización, inmunidad deprimida,<sup>21,22</sup> dificultades psicomotoras y cognoscitivas,<sup>27,28</sup> hipoguesia y maduración sexual alterada.<sup>30</sup>

En la **Figura 1** se muestran los mecanismos relacionados con el crecimiento en los que interviene el Zn. Este micronutriente está involucrado en los sentidos del gusto y el olfato, en la regulación del apetito y consumo de alimentos, así como, en el metabolismo de los macronutrientes. Por otro lado, está íntimamente implicado en la síntesis y acción de la hormona de crecimiento, somatomedina-C, fosfatasa alcalina, colágeno y osteocalcina, como también, con la testosterona, hormona tiroidea, insulina y la vitamina D<sub>3</sub>.

Las situaciones que están asociadas con un riesgo aumentado de carencia de Zn son: aportes



inadecuados y biodisponibilidad, maldigestión y malabsorción, aumento de las pérdidas y utilización aumentada.<sup>2</sup>

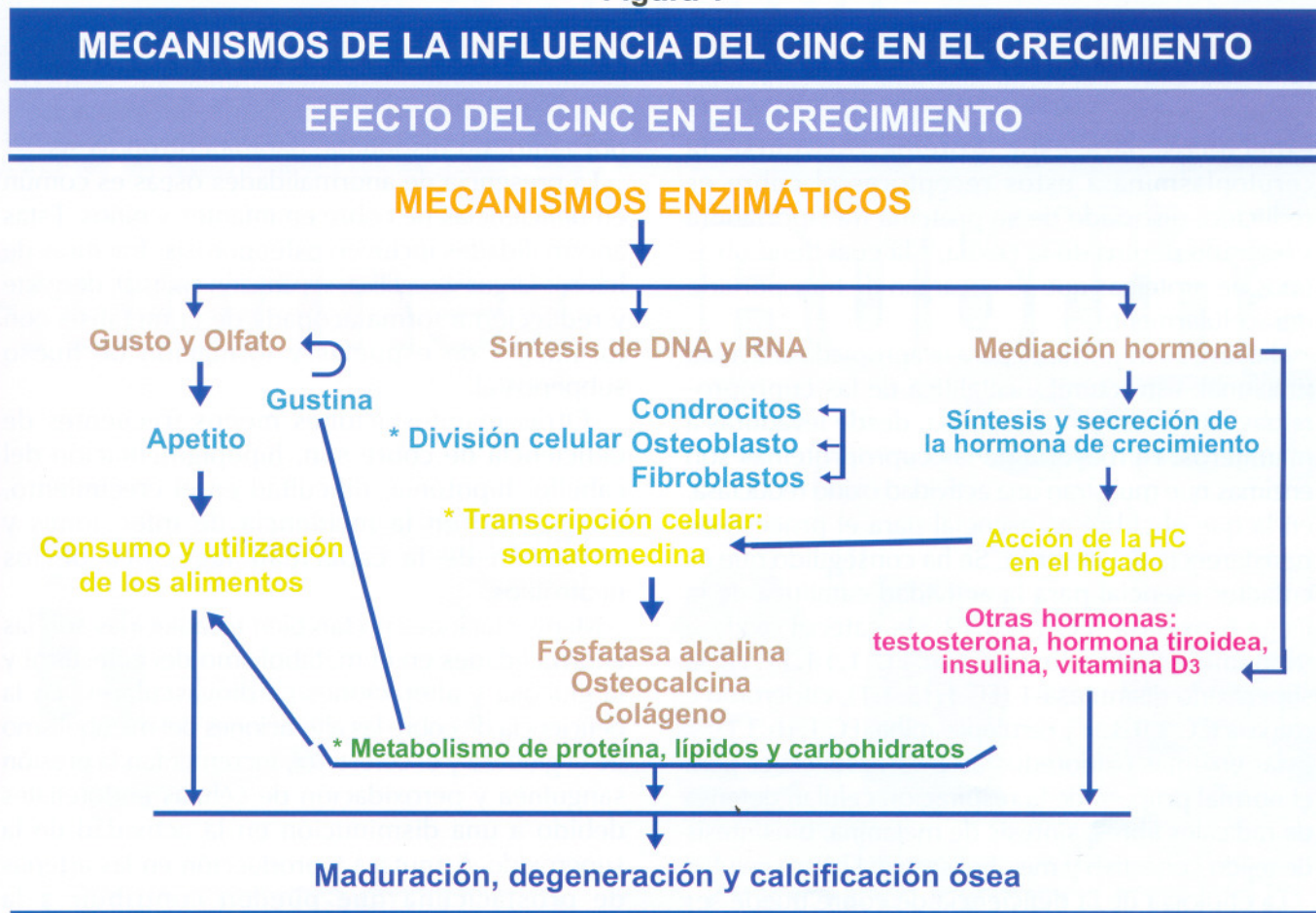
El Zn es poco tóxico, debido principalmente a su alto control homeostático. Sin embargo, el consumo de grandes dosis (1g/día) cursa con la aparición de náusea, vómitos, diarrea, fiebre y letargia.<sup>3</sup> Además, la ingesta de 150 a 450 mg Zn al día ha sido asociada a disminución plasmática de cobre, alteración del metabolismo del hierro, función inmune deficiente y niveles reducidos de lipoproteína de alta densidad (HDL-C).

### Cobre

El cobre (Cu) es un metal de transición con una masa atómica de 63,54 g/mol y un número atómico de 29. El cobre tiene dos estados de oxidación, cuproso (Cu<sup>+</sup>) y cúprico (Cu<sup>2+</sup>) los cuales son intercambiables durante la acción enzimática; además, se puede conseguir como Cu<sup>3</sup>. La forma más frecuentemente hallada en sistemas biológicos es el Cu<sup>2+</sup> <sup>31</sup>.

Las fuentes más ricas de cobre dietético contienen entre 0,3 a más de 2 mg/100 g de alimento como:

Figura 1



Adaptado de Brandao-Neto J et al. Nutrition Research 1995;15:3:335-358.

pescados de aguas profundas, nueces, semillas, leguminosas, la porción de germen de los granos, hígados y vísceras. La mayoría de los alimentos que contienen fibra y chocolate, las frutas secas, hongos, tomate, cambur, uvas y papas, y la mayoría de las carnes rojas tienen una cantidad intermedia de cobre

(0,1 a 0,3 mg/100g). Otras frutas y vegetales, pollo, muchos pescados y productos lácteos contienen baja concentración de cobre (0,1 mg/100 g).<sup>32</sup> La leche de vaca es particularmente baja en cobre; sin embargo, la leche materna tiene un alto contenido de este metal el cual va disminuyendo con el tiempo de la lactancia.<sup>33</sup>



El cobre es absorbido, principalmente, por el intestino delgado, donde probablemente existe un mecanismo de transporte activo saturable a muy bajos niveles de cobre dietético, y por difusión pasiva a altos niveles de cobre.<sup>32</sup> Luego de la absorción, el cobre es transportado unido a la albúmina, la transcupreína y a otros ligandos de bajo peso molecular. Una vez en el hígado, el cobre es incorporado a la ceruloplasmina durante la síntesis de ésta.<sup>34,35</sup> Particularmente, cuando la ingesta de cobre es alta, cierta cantidad es incorporada a la metalotioneína en el hígado.<sup>36,37</sup> La función del cobre en el riñón es desconocida, probablemente es filtrado por los glomérulos y reabsorbido en los túbulos, ya que poca cantidad de cobre es excretada en la orina. El cobre es liberado del hígado a la sangre unido principalmente a la ceruloplasmina y llevado a las células que tienen receptores, de superficie específicos para esta proteína. Al unirse la ceruloplasmina a estos receptores el cobre es reducido, disociado de su proteína transportadora y liberado dentro de la célula,<sup>38</sup> la cual tiene otros tipos de proteínas que se encargan de transportarlo intracelularmente.<sup>39</sup>

El cobre es importante para la apropiada actividad funcional, estructural y catalítica de las cuproproteínas en varias formas de vida, desde levaduras a mamíferos. La mayoría de las cuproproteínas son enzimas que muestran una actividad óxido reductasa, en la que el cobre es esencial para el proceso de transferencia del electrón. Se ha conseguido que es cofactor esencial para la actividad catalítica de la lisina 6-oxidasa (EC 1.4.3.13), la catecol oxidasa (dopamina- $\beta$ -monooxigenasa; EC 1.14.17.1), la superóxido dismutasa-1 (EC 1.15.1.1), citocromo c oxidasa (EC 1.9.3.1) y ceruloplasmina (EC 1.16.3.1).<sup>34</sup> Estas enzimas oxidoreductasas son esenciales para el normal proceso de la respiración celular, defensa de radicales libres, síntesis de melanina, biosíntesis de tejido conectivo y metabolismo del hierro celular.

La etiología de la deficiencia de cobre puede ser debido a disminución del almacenaje de cobre al nacer, inadecuada ingesta de cobre dietético, pobre absorción, elevados requerimientos inducidos por rápido crecimiento o por pérdidas incrementadas de cobre como puede ocurrir, por ejemplo, en episodios diarreicos repetidos o prolongados que a su vez conlleva a un incremento de pérdida de bilis.<sup>33,40</sup>

Las manifestaciones clínicas más constantes de la deficiencia de cobre son los cambios hematológicos

caracterizados por la existencia de anemia hipocrómica, normocítica o macrocítica, que está acompañada por un conteo reducido de reticulocitos, hipoferremia, neutropenia y trombocitopenia; en muy pocos casos se presenta anemia microcítica. Todas estas alteraciones son revertidas por la suplementación de cobre y no responden a terapia con hierro.<sup>41</sup>

Se ha establecido como hipótesis que la anemia asociada con la deficiencia de cobre es debida a la movilización defectuosa de hierro como resultado de la actividad reducida de la ceruloplasmina. Esta enzima, por su acción ferroxidasa, es fundamental para la transformación de  $Fe^{2+}$  a  $Fe^{3+}$ , una etapa indispensable para la incorporación de hierro en la transferrina circulante. La reducción de la ceruloplasmina puede determinar que el hierro resulte atrapado en el sistema reticuloendotelial y por tanto, no disponible para la eritropoyesis.<sup>42,43</sup>

La presencia de anomalías óseas es común en deficiencias de cobre en infantes y niños. Estas anomalías incluyen osteoporosis, fracturas de huesos largos y costillas, separación epifisial, desgaste y reducción a forma acopada de la metafisis con formación de espuelas y formación de hueso subperiosteal.

Otras manifestaciones menos frecuentes de deficiencia de cobre son, hipopigmentación del cabello, hipotonía, dificultad en el crecimiento, incremento en la incidencia de infecciones y alteración de la capacidad fagocítica de los neutrófilos.

Manifestaciones no tan bien establecidas son las anomalías en el metabolismo del colesterol y la glucosa y alteraciones cardiovasculares. En la deficiencia de cobre las alteraciones del metabolismo de la glucosa y el colesterol, incrementan la presión sanguínea y peroxidación de células endoteliales debido a una disminución en la actividad de la superóxido dismutasa y producción en las arterias de prostaciclina que pueden contribuir a la aterogénesis.<sup>33</sup>

El síndrome de Menkes es un desorden genético recesivo que está caracterizado por la absorción y el transporte alterado del cobre, el cual causa una distribución anormal del mineral entre los órganos como también, dentro de las células. Los síntomas de esta patología aparecen antes de los tres meses de edad y, usualmente, producen la muerte antes de los 6 años de edad. La enfermedad está caracterizada



por retardo en el crecimiento, hipotermia, despigmentación de piel y cabellos, rizado anormal del cabello, flacidez de piel y articulaciones, tortuosidad y dilatación de arterias mayores, varicosidades en venas, osteoporosis, deformación de metáfisis, fracturas óseas, distrofia retinal y profundo daño del sistema nervioso central.<sup>38</sup>

El exceso de consumo de Cu no es muy común; sin embargo, existe un desorden hereditario, la enfermedad de Wilson, que provoca depósitos de Cu en el hígado, cerebro y otros órganos, por lo que la acumulación incrementada produce hepatitis, enfermedades renales y desórdenes neurológicos.<sup>31,38</sup>

## MÉTODOS DE DETERMINACIÓN

La determinación de la condición en el ser humano de los elementos trazas, en especial del Zn y Cu, ha sido difícil de realizar por la falta de indicadores sensibles y específicos. El establecimiento del estado nutricional en el laboratorio involucra la cuantificación de índices estáticos (p. ej. concentración del nutriente en tejidos y fluidos o cuantificación de sustitutos del nutriente, tales como, enzimas o proteínas conteniendo el metal) o índices funcionales (desempeño de funciones fisiológicas dependiente del nutriente). El principal inconveniente es que muchas cuantificaciones no reflejan de forma precisa la disponibilidad funcional del tamaño del *pool* de Zn y Cu.<sup>44,45</sup>

La cuantificación de estos dos metales en plasma o suero, es uno de los indicadores más utilizados, a pesar de que su concentración puede ser modificada por ciertos factores no nutricionales que dificultan su uso como indicadores del estado nutricional. Por ejemplo, en infecciones o inflamaciones agudas, la concentración de Zn sérico o plasmático disminuye debido a una redistribución de este elemento presente en el plasma dirigiéndose hacia el hígado; en cambio, la concentración de Cu se observa elevada en las condiciones antes citadas, así como en neoplasia y en terapias con anticonvulsivos y estrógenos.<sup>33</sup> A pesar de las limitaciones ya enunciadas, últimamente se ha establecido que la cuantificación de Zn y Cu en suero o plasma, en estudios poblacionales, puede llegar a ser un buen indicador de la condición de estos elementos trazas con la finalidad de establecer o evaluar políticas de fortificación o suplementación

con estos micronutrientes a grupos poblacionales con riesgo de deficiencia. Particularmente, Lowe y col.<sup>46</sup> confirmaron que la concentración de Zn plasmático es un indicador válido de la condición de este metal en el organismo en ausencia de factores perturbadores; sin embargo, refieren que son necesarias más investigaciones para determinar cómo los parámetros cinéticos responden a las condiciones donde la concentración de Zn en plasma se hace poco confiable.

La determinación de la concentración de Zn y Cu, con el propósito de evaluar la condición nutricional de estos elementos trazas en el organismo, también se ha realizado en orina, cabello y uñas. En sujetos sanos, la excreción de Zn o Cu en orina va disminuyendo a medida que se establece la deficiencia de estos elementos. Así mismo, las evidencias disponibles sugieren que la baja concentración de Zn o Cu en muestras de cabello o uñas recolectados durante la niñez, probablemente refleje un estado nutricional subóptimo de larga data cuando el factor perturbador de la desnutrición proteico-calórica está ausente.<sup>47</sup> La cuantificación de Cu en el cabello no ha sido muy útil, ya que está disminuido solamente en deficiencia prolongada de Cu y puede variar como resultado de la acción de agentes externos, incluyendo contaminación ambiental con Cu.<sup>33</sup>

La concentración de Zn en saliva ha sido investigada como un índice de la condición nutricional del Zn, ya que es un componente de la "gustina", una proteína involucrada en la agudeza gustativa, la cual se ha conseguido disminuida en la deficiencia marginal de Zn.

También se han utilizado los diferentes componentes sanguíneos: eritrocitos y leucocitos. Prasad y colaboradores<sup>48</sup> y Ronaghy y colaboradores<sup>49</sup> han reportado que individuos con manifestaciones clínicas de deficiencia de Zn cursaron con niveles de Zn eritrocitario disminuido. En tanto, la depleción experimental de Zn y su efecto sobre la concentración de éste en los eritrocitos ha sido contradictoria; algunos estudios han reportado disminución,<sup>50-54</sup> mientras que otros, no han conseguido cambios significativos,<sup>55,56</sup> cuestión que se hace más problemática al trabajar con poblaciones con dieta libremente escogida.<sup>57,58</sup>

La concentración de Zn en leucocitos parece ser más sensible como reflejo del estado nutricional que la concentración de Zn en plasma o suero. Tipos celulares específicos de leucocitos, neutrófilos y



linfocitos, han sido examinados como potenciales índices del estado nutricional de Zn. Los neutrófilos han sido seleccionados por tener una vida media corta y por su alto contenido de Zn. La separación de leucocitos y tipos celulares específicos es difícil; la contaminación con Zn y plaquetas pudiera ocurrir. También se requiere un gran volumen de sangre, el cual limita el uso de este índice en niños.<sup>59</sup> La evaluación del estado nutricional del Cu por la utilización de leucocitos y tipos celulares específicos se ha realizado muy pocas veces.

Más de 200 metalo-enzimas dependientes de Zn han sido identificadas. En humanos, la respuesta a la deficiencia de Zn depende de la muestra y su afinidad por éste. La disminución en la actividad de algunas metalo-enzimas dependientes de Zn, anhidrasa carbónica y deshidrogenasa, se ha observado solamente después de la aparición de síntomas clínicos, por ende no es un índice sensible al estado marginal del Zn. En contraste, la actividad de la fosfatasa alcalina y carboxipeptidasas disminuye rápidamente después de una ingesta inadecuada de Zn en animales experimentales, en cambio, su respuesta en el hombre es inconsistente.<sup>60</sup>

Otras metalo-enzimas dependientes de Zn que justifican más investigación, como el índice del estado nutricional en humanos, incluyen a la delta-aminoácido levulínico deshidratasa en eritrocitos, la enzima convertidora de angiotensina-1 y la -D-manosidasa en suero o plasma, la nucleósido fosforilasa en sangre total o lisado de células y la ecto purina 5' nucleotidasa en membrana de glóbulos rojos.<sup>60</sup>

La ceruloplasmina, proteína de fase aguda positiva, que transporta entre 60 al 72% del Cu que se encuentra en el plasma y que además, posee función de ferroxidasa, que influye en el metabolismo del hierro,<sup>35</sup> se ha propuesto como un indicador en la evaluación del estado nutricional del Cu. Cuando la actividad enzimática y la concentración de ceruloplasmina son cuantificadas, se ha demostrado que en la deficiencia de cobre la actividad enzimática de la ceruloplasmina está reducida y la concentración de ceruloplasmina está conservada. Por tanto, la razón de la actividad enzimática sobre la concentración de ceruloplasmina puede ser un buen indicador del estado nutricional del Cu, con la ventaja adicional que no es influenciada por factores, como hormonas y género.<sup>45,61</sup>

La actividad específica de cuproenzimas en células sanguíneas, como la superóxido dismutasa en

eritrocitos y la citocromo c oxidasa en plaquetas o leucocitos, pueden ser un mejor indicador de la reserva de cobre metabólicamente activo que la concentración de cobre sérico o la ceruloplasmina, debido a que las actividades enzimáticas son sensibles a cambios en el cobre almacenado y no lo son tanto a factores no relacionados con la ingesta de cobre.<sup>33,45,61</sup>

Para determinar la condición en el organismo del Zn y Cu se han utilizado pruebas funcionales las cuales proveen una medida de la importancia biológica de estos micronutrientes en el funcionamiento específico de un órgano, los cuales se pueden evaluar por medio de encefalogramas, pruebas de agudeza gustativa, medidas de fragilidad capilar, así como en cambios neurológicos, conductuales y psicológicos. Quizás estos procedimientos tengan baja invasividad; sin embargo, pueden llegar a ser muy lentos o involucran el uso de equipos costosos y frecuentemente tienen poca sensibilidad y especificidad,<sup>60</sup> además, se requiere la colaboración de la persona sujeta a estudio.

A pesar de la importancia que tiene el Zn y el Cu para la salud del ser humano no se cuenta con una estimación precisa y confiable de la prevalencia mundial y, en Venezuela, de la deficiencia de estos micronutrientes, por lo que se hace perentorio llevar a cabo estudios sobre la condición de éstos en la población, principalmente en los niños, mujeres en edad reproductiva y ancianos.

## AGRADECIMIENTOS

Financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela (CDCH - UCV) Proyectos:09-12-3767-00 y 09-13-3934-97 y Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (Fonacyt) Proyecto IB-G2005000371.

## Referencias

1. Berdanier CD. *Advanced nutrition: Micronutrients*. Boca Ratón, Florida, USA; CRC Press, 1998.
2. Aggett PT. *Cinc. Anales Nestlé* 1994;52:105-119.
3. Brown KH, Wuehler SE, Pearson JM. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food and Nutrition Bulletin* 2001;2:113-125.
4. Valle BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993;73:79-118.



5. King JC, Keen CL. Zinc. En: *Modern nutrition in health and disease*, Editado por Maurice E. Shils, James A. Olson y Moshe Shike. Lea and Febiger. USA; 1994;214-230.
6. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000;130:1388S-1392S.
7. Hurrell RF. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J Nutr* 2003;133:2973S-2977S.
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Trace elements in human nutrition and health*. Geneva; 1996.
9. Lönnnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000;130:1378S-1383S.
10. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ y Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989;19:G687-G691.
11. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000;130:1360S-1366S.
12. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000;130:1374S-1377S.
13. Bear MT, King JC. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. *Am J Clin Nutr* 1984;39:556-570.
14. King JC, Keen CL. Zinc. En: *Modern nutrition in health and disease*, editado por Maurice E. Shils, James A. Olson y Moshe Shike. Lea and Febiger. USA; 1994;214-230.
15. Turnlund JR, Durkin N, Costa F, Margin S. Stable isotope studies of zinc absorption and retention in young and elderly men. *J Nutr* 1986;116:1239-1247.
16. Cousins RJ, McMahon RJ. Integrative aspects of zinc transporters. *J Nutr* 2000;130:1384S-1387S.
17. Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M. Overview of mammalian zinc transporters. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:49-68.
18. Bettger WJ, O'Dell BL. A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembrane. *Life Sci* 1981;28:1425-1438.
19. Berg JW. Zinc finger domains: hypotheses and current knowledge. *Annu Rev Biochim Biophys Chem* 1990;19:405-421.
20. Cousins RJ. Metal elements and gene expression. *Annu Rev Nutr* 1994;14:449-469.
21. Chandra RK. Trace elements and immune response. En *Trace elements in nutrition of children- II*, editado por Ranjit K. Chandra. Nestlé nutrition workshop series;1991;3:201-214.
22. Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 (suppl 3):20-23.
23. Brandão-Neto J, Stefan V, Mendonça BB, Bloise W, Castro AVB. The essential role of zinc in growth. *Nutr Res* 1995;15:335-358.
24. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000;130:1500S-1508S.
25. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, Caro RA, Weill R, Boccio JR. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition* 2002;18:510.
26. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1062-1071.
27. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001;85:S139-S145.
28. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr* 2003;133(suppl):1473S-76S.
29. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr* 2003;133(Suppl):1485S-1489S.
30. Chester JK, Arthur JR. Early biochemical defects caused by dietary trace element deficiencies. *Nutr Res Rev* 1988;1:39-56.
31. Cai L, Li X K, Song Y, Cherian G. Essentiality, toxicology and chelation therapy of zinc and copper. *Curr Med Chem* 2005;12:2753-2763.
32. Bernadier CD. *Advanced nutrition. Micronutrients*. Boca Ratón, Florida, USA: CRC Press; 1998:200.
33. Turnlund JR. Copper. En: *Modern nutrition in health and disease*, editado por Maurice E. Shils, James A. Olson y Moshe Shike. Lea and Febiger. USA; 1994;231-241.
34. Olivares M, Uauy R. Copper as an essential nutrient. *Am J Clin Nutr* 1996;63(suppl):791S-796S.
35. Linder MC, Hazegh-Azam M. Copper biochemistry and molecular biology. *Am J Clin Nutr* 1996;63(suppl):797S-811S.
36. Hellman N E y Gitlin J D. Ceruloplasmin metabolism and function. *Annu Rev Nutr* 2002;22:439-458.
37. Bremner I. Involvement of metallothionein in the hepatic metabolism of copper. *J Nutr* 1986;117:19-29.
38. Aggett PT, Fairweather-Tait S. Adaptation to high and low copper intakes: its relevance to estimated safe and adequate daily dietary intakes. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):1061S-1063S.
39. Di Donato M, Sarkar B. Copper transport and its alterations in Menkens and Wilson diseases. *Biochim Biophys Acta* 1997;1360:3-16.
40. Harris ED. Cellular copper transport and metabolism. *Annu Rev Nutr* 2000;20:291-310.
41. Uauy R, Olivares M, González M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):952S-959S.
42. Percival SS. Neutropenia caused by copper deficiency: possible mechanisms of action. *Nutr Rev* 1995;53:59-66.
43. Harris ED. Iron-copper interactions: some new revelations. *Nutr Rev* 1994;52:311-319.
44. Winzerling JJ, Law JH. Comparative nutrition of iron and copper. *Annu Rev Nutr* 1997;17:501-526.
45. Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr* 2000;130:1350S-1354S.
46. Milne DB. Copper intake and assessment of copper status. *Am J Clin Nutr* 1998;67(suppl):1041S-1045S.



47. Lowe NM, Woodhouse LR, Sutherland B, Shames DM, Burri BT, Abrams SA, Turnlund JR, Jackson MJ, King JC. Kinetic parameters and plasma zinc concentration correlate well with net loss and gain of zinc from men. *J Nutr* 2004;134:2178-2181.
48. Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Oxford (NY): Oxford University Press; 1990.
49. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Shulert A. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963;61:537-540.
50. Ronaghy HA, Halsted JA. Zinc deficiency occurring in females. Report of two cases. *Am J Clin Nutr* 1975;28:831-836.
51. Bueck CA, Chandy G, Pearson E, Macualy MS, Soroff HS. Zinc deficiency: effect on healing and metabolism in man. *Surg Forum* 1993;24:101-103.
52. Prasad AS, Rabbani P, Abbasii A, Bowersox E, Fox MRS. Experimental zinc deficiency in humans. *Ann Intern Med* 1978;89:483-490.
53. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. *Am J Clin Nutr* 1979;32:856-871.
54. Jones RB, Keeling PW, Hilton PJ, Thompson RPH. The relationship between leukocyte and muscle zinc in health and disease. *Clin Sci* 1981;60:237-329.
55. Thomas EA, Bailey LB, Kauwell GA, Lee DY, Cousins RJ. Erythrocyte metallothionein response to dietary zinc in humans. *J Nutr* 1992;122:2408-2414.
56. Baer MT, King JC. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. *Am J Clin Nutr* 1984;39:556-570.
57. Rabbani PI, Prasad AS, Tsai R, Harland BF, Fox MR. Dietary model for production of experimental zinc deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1514-1525.
58. O'Leary JA, Spellacy W. Zinc and copper levels in pregnant women and those taking oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:131-132.
59. Deeming SB, Weber CW. Hair analysis of trace minerals in human subject as influenced by age, sex, and oral contraceptive drugs. *Am J Clin Nutr* 1978;31:1175-1180.
60. Whitehouse RC, Prasad AS, Rabbani PI, Cossack ZT. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrometry. *Clin Chem* 1982;28:475-479.
61. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. Editado por Ira Wolinsky. 1999. CRC series in modern nutrition. p 486.
62. Milne DB. Assessment of copper nutritional status. *Clin Chem* 1994;40:1479-1484.