

ACTUALIZACIONES

I. METABOLISMO DEL ZINC

Prof. Dra. Alba Marta Ortiz, Profesora Adjunta Efectiva, Cátedra de Química Biológica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

RESUMEN

El zinc es esencial para el crecimiento, desarrollo y diferenciación de todas las especies vivientes. La deficiencia de zinc en seres humanos y en animales produce malformaciones, defectos genéticos y trastornos clínicos. Aunque el zinc es un componente esencial de más de 200 enzimas aisladas de diferentes fuentes, la alteración en la función de estas enzimas no puede ser la única responsable de las manifestaciones de la deficiencia de zinc. Estudios de la función de zinc han demostrado que es indispensable para la replicación, transcripción y traducción. Las células eucarióticas poseen la enzima superóxido dismutasa (SOD, EC 1.15.1.1.), la cual dismuta el anión superóxido proveyendo una defensa contra la toxicidad del oxígeno. Una de estas isoenzimas es la Cu-Zn SOD, la cual ha sido estudiada porque puede disminuir el daño en el miocardio después de isquemia y reperfusión.

Durante los últimos 20 años, la deficiencia de zinc en seres humanos ha sido descrita en diversos lugares del mundo, especialmente cuando hay aumento en el requerimiento de zinc, o en poblaciones donde se consumen en forma primordial proteínas de cereales.

La vejez, gestación, lactancia y alcoholismo también están asociados con mayor incidencia en déficit nutricional de zinc.

SUMMARY

Zinc is essential to the growth, development, and differentiation of all living species. Zinc deficiency in human and animals causes teratological, genetic and medical abnormalities. Although zinc is an essential component of more than 200 enzymes isolated from different sources, alterations in the functions of these enzymes alone cannot account for the manifestations of Zn deficiency. Studies of the function of Zn have demonstrated that it is critical for replication, transcription and translation. Eukaryotic cells possess the enzyme superoxide dismutase (SOD, EC 1.15.1.1.), which scavenges superoxide anion, providing a defense against oxygen toxicity. One of these isozymes is cuprozinc SOD, which has been studied because it can reduce myocardial damage after ischemia and reperfusion.

During the past two decades, zinc deficiency in human subjects throughout the world has been reported to occur in conditions where there is an increased requirement of zinc or in any given population where cereal proteins are primarily consumed.

Old age, pregnancy, lactation and alcoholism are also associated with a higher incidence of poor zinc nutrition.

METABOLISMO DEL ZINC

El zinc representa 0,004 % de la corteza terrestre y está en el 25° lugar en orden de abundancia. Generalmente se encuentra combinado con oxígeno o azufre. Tiene número atómico 30 y peso atómico 65,38. Hay varios isótopos, de los cuales ^{65}Zn , con vida media de 250 días, ha sido el más ampliamente usado para estudios biológicos. ^{63}Zn , con vida media de 38 minutos, ha sido usado en otras investigaciones, por ejemplo terapéuticas, donde esa propiedad es deseable.

La reactividad del zinc con grupos de carga negativa puede ser la causa de su significado en biología, mayor que la de otros elementos más abundantes en el medio ambiente.

La presencia de zinc en organismos vivientes y su papel como nutriente esencial para plantas y animales ha sido reconocido hace ya muchos años. Raulin, en 1869, demostró que era necesario para el crecimiento de *Aspergillus niger*. Posteriormente se describió su presencia en materiales biológicos y en hígado.

Pasaron más de 50 años en los que hubo poco interés en la función biológica de este elemento. Las dificultades en la metodología limitaron muchas investigaciones a esfuerzos cualitativos. No fue sino hasta 1934 en que se acumuló evidencia concluyente para afirmar que el zinc es esencial para el normal crecimiento y desarrollo de los animales.

El aislamiento y purificación de la enzima anhidrasa carbónica, conteniendo 0,33 % de zinc como parte de su molécula, por Keilin y Mann en 1940, ofreció la primera explicación concreta respecto al modo de acción de este elemento.

El descubrimiento de zinc en numerosas enzimas (actualmente 200) altamente purificadas ha revelado la diversidad de sus funciones.

Al igual que el estudio de otros oligoelementos, los problemas en la metodología utilizada para su determinación hizo que muchos trabajos fueran considerados de dudoso valor, ya que el elemento se encuentra en bajas concentraciones en tejidos y fluidos. Además, se necesita escrupulosa esterilidad química para su determinación, ya que es un contaminante ubicuo.

Por otra parte, biológicamente el zinc se encuentra principalmente formando complejos con ligandos orgánicos, en lugar de ion metálico.

En general, las proteínas con zinc son incoloras, en contraste a las altamente coloreadas con Fe (rojas) y Cu (azules), cuyos colores parecen haber sido responsables de su temprano reconocimiento y estudio sistemático. En el cuerpo humano, después del calcio, magnesio y hierro, es el metal bivalente más abundante (2 a 3 g). Más de 170 enzimas con zinc se encuentran en el hígado, donde el metal parece ejercer además un efecto protector, al inhibir la peroxidación y estabilizar membranas.^(1, 2)

El zinc es constituyente de metaloenzimas de todas las categorías.⁽³⁾ Sus efectos funcionales son tanto catalíticos como no catalíticos. Por ejemplo, tiene papel catalítico en anhidrasa carbónica, de tal modo que su extracción, aunque no modifica la estructura terciaria, inactiva la enzima. En ciertos casos el zinc afecta la estructura cuaternaria de una enzima, por ejemplo, la aspartato transcarbamilasa, y su efecto es de estabilizar la conformación completa de la enzima. En el caso de algunas hidrolasas puede actuar como activador o inhibidor sin ser esencial para la actividad.

Otras funciones son actuar como protector de glóbulos rojos y otros tejidos, de radical superóxido, y afecta la actividad de hormonas: glucagón, insulina, hormona del crecimiento, sexuales.

Las acciones bioquímicas del zinc son claramente indispensables durante el crecimiento, reproducción y probablemente para el funcionamiento óptimo del organismo. Sin embargo, a pesar de la aparente importancia de este elemento, su deficiencia nutricional está raramente documentada. La ración diaria recomendada para el zinc es de 15 mg.

ABSORCIÓN DEL ZINC

Hay autores que sostienen que existe actualmente evidencia suficiente para decir que la absorción intestinal de zinc está controlada homeostáticamente.⁽⁴⁾

La regulación del transporte de zinc implica que existe una vía única de transporte con mecanismos específicos para el zinc. Esto está sugerido también por los síndromes de malabsorción congénita de zinc: acrodermatitis enteropática en los seres humanos⁽⁵⁾ y enfermedad de Adema en el ganado.⁽⁶⁾

El transporte de zinc a través de la mucosa intestinal puede ser considerado como un proceso que se produce en secuencia.^(7, 8, 9) El primer paso implica pasaje a través y/o unión a la membrana de la mucosa intestinal.

El segundo paso implica el traslado del zinc desde los "depósitos" de la mucosa a través de la membrana basolateral a la superficie serosa del intestino.

Este modelo simplificado, aunque fisiológicamente correcto, es realmente una simplificación de un proceso complejo. En un trabajo reciente⁽¹⁰⁾ utilizando ⁶⁵Zn y un sistema de perfusión intestinal *in situ* en ratas alimentadas con dietas adecuadas en zinc (30 ppm) y deficientes en zinc (1 ppm), se halló que la absorción es mayor en ratas deficientes tanto para el primer paso como para el segundo.

Estos resultados sugieren que existe un proceso regulado de transporte para la captación de zinc desde el lumen, compartimentalización del zinc en la mucosa y regulación de la velocidad de salida de zinc desde la mucosa hacia el compartimiento vascular.

Por otra parte se ha propuesto en otros trabajos que la captación del zinc depende de la quelación por moléculas solubles de bajo peso molecular, de la dieta o de origen endógeno. Hay acuerdo general que la quelación del zinc en la luz intestinal por ligandos insolubles o indigeribles (como fitato, caseína, fibra) disminuye la biodisponibilidad de zinc, mientras que la quelación con ligandos solubles (aminoácidos, dipéptidos, ácidos orgánicos) aumenta la solubilidad del zinc y, por tanto, su disponibilidad.

Se han postulado diversos aminoácidos como posibles transportadores en la absorción intestinal del zinc, entre ellos triptófano, prolina e histidina.⁽¹¹⁾

Debido a que la membrana borde en cepillo de la mucosa es el sitio principal para la actividad de peptidasas, la hidrólisis de proteínas de la mucosa para el recambio normal puede proveer suficientes aminoácidos y oligopéptidos que podrían servir como agentes quelantes del zinc y otros elementos minerales. Las fuerzas que contrarrestarían la absorción del zinc, reduciendo su absorción durante el proceso digestivo a no más de 35 %, tales como fibra y productos con alto contenido en fosfato (fitato, fosfoproteínas), actuarían como quelantes, por formación de complejos insolubles de Ca-Zn-fitato.⁽¹²⁾

En un trabajo⁽¹³⁾ donde se estudia el efecto del ácido fítico (componentes de grano y semillas de legumbres) en ratas, sobre la absorción de ⁶⁵Zn, se encontró disminuida (la relación de fitato/zinc en la dieta fue 60/1).

Aunque los estudios de absorción de Zn han sido numerosos en las dos últimas décadas, tanto en animales como en el hombre, los eventos bioquímicos y fisiológicos que controlan la nutrición del zinc están todavía pobremente comprendidos. Resumiendo:

- 1º) Se está reuniendo evidencia de que la absorción del zinc es un proceso de transporte mediado, mientras que la secreción de zinc es un transporte activo.

2º) Se sabe que hay ligandos de zinc de bajo peso molecular que regulan la absorción intestinal del zinc; posiblemente sea una molécula transportadora que atraviesa las células de la mucosa intestinal. También parecen estar involucrados ligandos de alto peso molecular.

3º) La identidad del ligando de bajo peso molecular está en controversia y su rol todavía indefinido.

Por otra parte, existen factores que están involucrados en la regulación intestinal de la absorción del zinc:

1. Composición de la dieta (disponibilidad del zinc).
2. La captación de zinc por la membrana borde en cepillo y la membrana basolateral es necesaria, y esa captación puede ser influida por una variedad de agentes quelantes.
3. El zinc es transportado a través de la célula desde la membrana/mucosa a la serosa, y viceversa; proceso que implica ligandos intracelulares de zinc tales como: ligandos de bajo peso molecular, metalotioneína y ligandos de alto peso molecular.
4. El zinc es sacado o transportado a la membrana basolateral de las células absorptivas del epitelio intestinal por varias proteínas plasmáticas.

Resumen de los factores que afectan (estimulan o inhiben) la absorción del zinc:⁽¹⁴⁾

Agentes estimulantes	Histidina
Acido ascórbico	Glicil leucina
EDA	Prolipéptidos
Prostaglandinas E ₂	Caseína
Lisina, cisteína, glicina	
Acido picolínico	Agentes inhibidores
Acido cítrico	Acido fítico
Metalotioneína	Fibra
Proteína	EDTA
Prostaglandina E ₁	Prostaglandina F ₂
Lactosa	Caseína

El papel de las prostaglandinas en la absorción de zinc se reportó por primera vez en 1978, por O'Dell,⁽¹⁵⁾ quien halló que la aspirina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, producía efectos similares a los causados por la deficiencia de zinc.

Además, el tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados, cuando los niveles de ácido linoleico y araquidónico en suero son bajos, disminuye los signos y síntomas de acrodermatitis enteropática.⁽¹⁶⁾ Más recientemente, Wallidus y col.⁽¹⁷⁾ reportaron que el zinc es importante en la regulación de los niveles de ácidos insaturados (precursores de prostaglandinas) en el suero de pacientes con acrodermatitis enteropática.

DEPÓSITO DE ZINC

El zinc absorbido del epitelio intestinal es rápidamente transferido al plasma portal, donde se transporta unido a albúmina, alfa-macroglobulina y aminoácidos. La concentración de zinc en plasma es de 100 µg % y en promedio, aproximadamente 3 %

del zinc del cuerpo se almacena en hígado, donde se han descrito dos depósitos intracelulares,⁽¹⁸⁾ uno en el cual el zinc está unido en forma débil y en el otro más firmemente.

Ambos responden a estímulos hormonales: glucocorticoides, glucagón, epinefrina, que son también los que estimulan la expresión genética de la metalotioneína en los hepatocitos. Los cambios en el flujo de zinc hacia los "depósitos" intracelulares están directamente relacionados con el contenido de metalotioneína en los hepatocitos (fig. 1).

El depósito lábil parece actuar como intermediario del flujo de zinc entre plasma e hígado, que es rápido en enfermedad aguda o estrés.

La metalotioneína parece ser la primera especie regulatoria que une el zinc después de su transporte desde el plasma. La posterior unión intracelular del zinc puede deberse a otros ligandos, incluyendo metaloenzimas, tales como NADPH-reductasa, calmodulina, fructosa 1,6 difosfatasa o bien enzimas de membrana, tales como Ca⁺⁺ ATPasa.

Una función alternativa para el zinc en las células está relacionada con la estabilización de membranas.⁽²⁾

Se ha propuesto un mecanismo que implica inhibición por Zn²⁺ de sistemas oxidantes microsomales dependientes del NADPH. Más aún, la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres en el hepatocito son suprimidas si en el medio hay 16-48 µM de Zn²⁺.⁽¹⁸⁾

Las metaloenzimas más importantes en hígado incluyen: ADN y ARN nucleotidil transferasas, dehidrogenasas: glutámica, láctica y málica, colagenasa, superóxido dismutasa, dehidrogenasa de vitamina A, dehidratasa del ácido δ-amino-levulínico, alcohol dehidrogenasa.

En el cerebro, el zinc es el metal o ion bivalente más abundante después de Ca, Fe, Mg y se encuentra en concentraciones de alrededor 12 µg/g (peso fresco). Existen numerosas enzimas que contienen zinc: glutamato dehidrogenasa y enzimas involucradas en la síntesis y degradación de GABA.⁽¹⁹⁾ El exceso de zinc afecta adversamente el metabolismo neural y su función⁽²⁰⁾ e interfiere con el ensamblamiento de microtúbulos, provocando formación de estructuras supramoleculares, tanto *in vitro* como *in vivo*.⁽²¹⁾

De estas observaciones, se supone que el cerebro tiene que poseer mecanismos regulatorios para mantener la concentración de zinc entre límites estrechos.

En un trabajo reciente⁽²²⁾ los autores hallaron que el zinc se acumula en sinaptosomas aislados, por un proceso de difusión facilitada, y luego se une a complejos insolubles. Este podría ser un mecanismo mediante el cual las células nerviosas pueden manejar cantidades excesivas de zinc que pudieran llegar desde el líquido intersticial.

VARIACIONES CIRCADIANAS DEL ZINC PLASMÁTICO⁽²³⁾

Las ratas adultas, en un esquema de 12 horas de luz-oscuridad alimentadas con dieta completa, mostraron una variación circadiana del zinc plasmático, con una brusca declinación de 25 % entre 8 y 12 horas después del inicio del ciclo de luz.

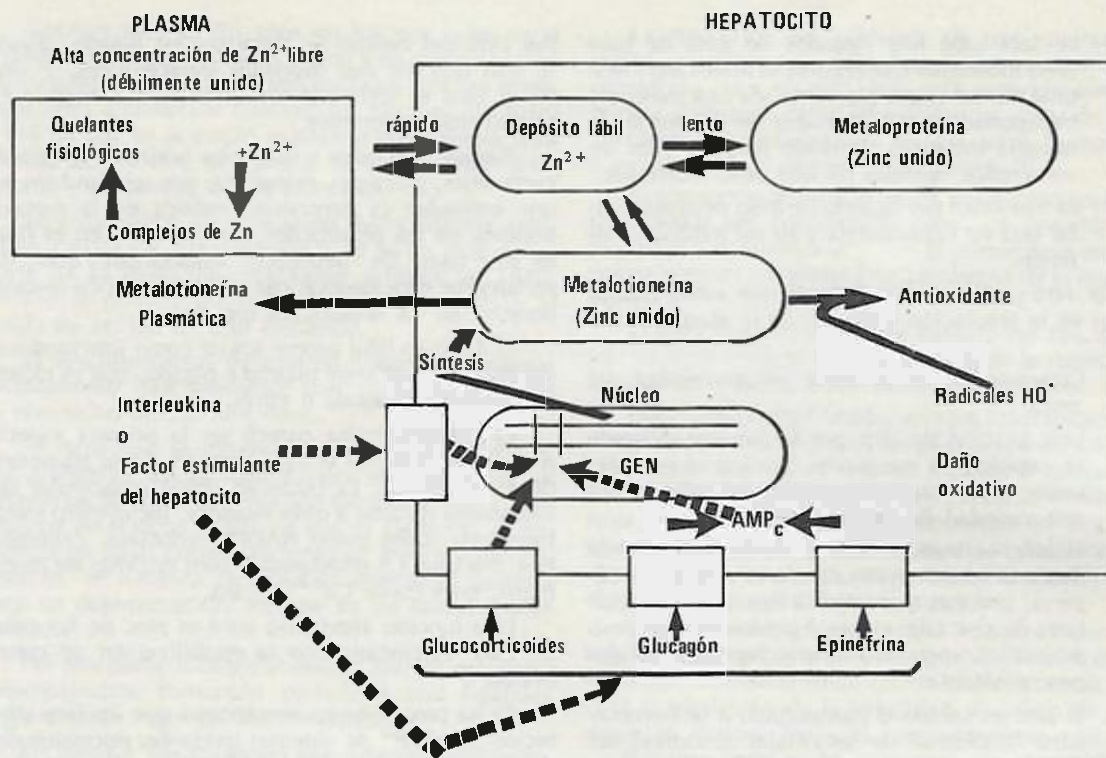


Figura 1. Regulación hormonal del metabolismo del Zn en los hepatocitos.

Epinefrina y glucagón, probablemente vía AMPc, y los glucocorticoides, aumentan la captación del zinc en los hepatocitos cultivados y concomitantemente aumentan la expresión genética de la metalotioneína. Esto provee sitios adicionales de unión, los cuales contribuyen al total incremento del flujo de zinc dentro de los hepatocitos estimulados por estas hormonas. Interleukina 1 ó un factor estimulante de leucocitos-hepatocito, actúa directamente o vía hormonas, para producir efectos similares. La metalotioneína puede proveer un lugar central para funciones relacionadas a la captación celular de zinc, la producción de metaloenzimas y defensas del huésped a través de eliminar radicales libres.

En ratas alimentadas con dieta deficiente de zinc por 24 horas, la concentración de zinc plasmático fue similar a los controles, pero continuó bajando y fue significativamente más baja que los controles después de 14 horas.

Esto indica también que la deficiencia dietaria de zinc tiene efectos muy rápidos y que es muy importante prestar atención en el tiempo para la extracción de sangre para determinar zinc plasmático.

METABOLISMO INTERMEDIO DEL ZINC

Mucho de nuestro conocimiento acerca del rol del zinc en el metabolismo celular está derivado de manifestaciones de deficiencia de zinc, ya sea en animales de experimentación o en pacientes con acrodermatitis enteropática, una enfermedad hereditaria con falta en la absorción de zinc. Las principales manifestaciones de la deficiencia de zinc son las siguientes:

1. Lesiones en la piel.
2. Anorexia (con posibles alteraciones en la agudeza gustativa y olfativa).
3. Retardo del crecimiento.
4. Cicatrización de heridas retardada.
5. Hipogonadismo.
6. Función inmune alterada.
7. Visión nocturna disminuida, con alteración del metabolismo de vitamina A.

8. Diarrea.
9. Función mental deprimida.
10. Teratogénesis.

DEFICIENCIA NUTRICIONAL

La deficiencia de zinc no fue considerada de importancia en clínica médica y en nutrición humana hasta 1961, en que se reportó en Irán un síndrome clínico consistente en retardo de crecimiento (enanos), hipogonadismo masculino, cambios en la piel, letargia mental, hepatoesplenomegalia, anemia ferropriva y geofagia.⁽²⁴⁾

Los enanos iraníes comían solamente pan hecho de harina de trigo y su ingesta de proteína animal era mínima. No tenían señales de pérdida de sangre y comían cerca de una libra de arcilla diariamente. No se podían explicar los síntomas en base a deficiencia de hierro solamente, pues no se observa en este último caso hipogonadismo, atrofia testicular, retardo en el crecimiento. Se sospechó que era zinc porque en estudios en animales se habían observado dichas manifestaciones. Además, la geofagia podría haber disminuido la disponibilidad de zinc por formación de complejos insolubles con fosfatos.

En Egipto, posteriormente se estudiaron casos similares y en general se observa deficiencia de zinc en lugares donde se consumen proteínas de cereales no refinados en forma primordial (alto contenido en fi-

tato). En Turquía, Portugal, Yugoslavia y en Australia se han reportado casos en niños alimentados con fórmulas de leche deficientes en zinc.

Por otra parte, existen otros estados donde hay una pobre nutrición de zinc: vejez, embarazo, lactancia y alcoholismo. En embarazo es muy peligroso por los efectos teratogénicos de la deficiencia materna de zinc, que produce malformaciones congénitas del sistema nervioso central.

ALCOHOLISMO

Se observa deficiencia de zinc, con valores bajos del metal en suero e hiperzincuria.⁽²⁵⁾

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Entre los procesos intestinales se encuentran:

- Acrodermatitis enteropática.
- Enteritis regional o enfermedad de Crohn.
- Sprue.

La acrodermatitis enteropática es una rara enfermedad hereditaria caracterizada por lesiones dérmicas, alopecia, diarrea, función inmune disminuida con frecuentes infecciones y una variedad de anomalías oculares. Se manifiesta tempranamente en la infancia, justo después de la lactancia. Las lesiones oculares tienden a ocurrir alrededor de los ojos, nariz, boca y región perianal. En 1973, Moynahan y Barnes hicieron el descubrimiento fortuito que la terapia oral con zinc producía una mejoría notable, y actualmente se acepta que los signos y síntomas de la enfermedad son causados por disminuida absorción intestinal de zinc.⁽²⁶⁾

ENFERMEDAD DE CROHN O ENTERITIS REGIONAL

Esta enfermedad frecuentemente se complica con deficiencia de zinc: disminuido el zinc plasmático, la excreción de zinc en 24 horas y el zinc del pelo. Los pacientes presentan malabsorción de zinc y pérdidas por darea y fístulas, acompañadas de elevada excreción urinaria, posiblemente causada por excesivo catabolismo muscular.⁽²⁷⁾

SPRUE O ENFERMEDAD CELIACA

En 1976, Solomons y col.⁽²⁸⁾ reportaron zinc sérico disminuido (51 µg/dl) en pacientes con esta enfermedad, posiblemente por malabsorción.

ENFERMEDAD PANCREÁTICA

Se han descrito casos de pancreatitis aguda con acrodermatitis, deficiencia de zinc, elevada excreción urinaria.⁽²⁹⁾

Pacientes con fibrosis quística tienen balance de zinc negativo⁽³⁰⁾ y algunos autores han sugerido que la eliminación de zinc en el jugo pancreático podría ser usado como test para la insuficiencia pancreática.⁽³¹⁾

ENFERMEDAD HEPÁTICA

Los mecanismos que alteran el metabolismo del zinc en pacientes con enfermedad hepática son pro-

bablemente multifactoriales. En alcohólicos con enfermedad hepática se han hallado manifestaciones de deficiencia de zinc, tales como acrodermatitis e hipogonadismo. En estos pacientes la ingesta de proteínas es pobre y gran parte de sus calorías provienen del alcohol.

En alcohólicos cirróticos hay alteraciones de la visión nocturna, lo cual hace presumir el rol del zinc en la alcoholdehidrogenasa que convierte retinol en retinal.⁽³²⁾

Las alteraciones en la función inmunológica notadas en alcoholismo crónico y en enfermedad hepática por alcoholismo pueden tener importantes implicancias clínicas, ya que los alcohólicos suelen tener aumentada susceptibilidad a ciertos tipos de infección y ciertos tipos de cáncer.⁽³³⁾

En enfermedad hepática crónica o hepatitis viral se ha demostrado agudeza gustativa anormal, acompañada de hipozinquemia.⁽³⁴⁾

La deficiencia del zinc puede causar alteraciones a nivel mental, tales como irritabilidad, apatía, confusión, que son revertidas con suplementación con zinc. Esto se ha observado en acrodermatitis enteropática y en estudios de deficiencia dietética de zinc (en animales y voluntarios humanos) que produjeron aumento del amoníaco sanguíneo.⁽³⁵⁾

DESORDENES GENÉTICOS

Además de la acrodermatitis enteropática, enfermedad autosómica, recesiva que generalmente se produce en niños de linaje italiano, armenio o iranio, se ha descrito la anemia de células falciformes, en la cual se encuentra deficiencia de zinc, según los resultados de zinc en plasma, eritrocitos, pelo, leucocitos y ensayos de enzimas dependientes de zinc: fosfatasa alcalina leucocitaria, deoxitimidina quinasa, anhidrasa carbónica en eritrocitos. Además se observó hiperzincuria. La suplementación de zinc a estos pacientes aumentó significativamente el peso, crecimiento del vello púbico, nivel de testosterona, zinc en plasma y neutrófilos.⁽³⁶⁾ El uso de zinc en el tratamiento de esta anemia está basado en su efecto estabilizador de membranas y como antagonista de la unión del calcio a la hemoglobina S.⁽³⁷⁾

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Las metalotioneínas son proteínas que unen cobre y zinc y se cree que intervienen en el transporte y depósito de los mismos.

Los niveles de metalotioneína en hígado humano normal son de 471 µg/g, y en maligno, 75 µg/g. En el último caso esto se acompaña con aumento de la relación Cu/Zn de 1,40 (normal) a 2,70. Además, la actividad de superóxido dismutasa, que elimina radicales libres, es menor en tejidos cancerosos. Se ha sugerido el control de la relación Cu/Zn como herramienta para determinar estados cancerosos y predecir eficacia de tratamientos.⁽³⁸⁾

Se han descrito bajas concentraciones de zinc en tejidos cancerosos y en suero de pacientes con cáncer de pulmón, hígado, próstata, enfermedad de Hodgkin y melanoma.⁽³⁸⁾

Asimismo, numerosos y recientes estudios han demostrado que, además del metal, en estados tumorales, hay alteraciones de las proteínas que los unen.

SISTEMA INMUNE

Por otra parte el zinc interviene en la inmunidad, afectando predominantemente los linfocitos T.

La deficiencia de zinc produce atrofia del timo, linfopenia y alteraciones en las proporciones de subpoblaciones de linfocitos y fagocitos mononucleares.⁽³⁹⁾

REPRODUCCION

En animales en experimentación⁽⁴⁰⁾ (pollos y ratas) se halló que durante la gestación la deficiencia del zinc produce malformaciones, gestación prolongada, parto difícil, feto con bajo peso y pobre sobrevivencia.

La alta concentración de zinc en próstata y líquido seminal y el hipogonadismo observado en machos deficientes en zinc, ha llevado a numerosos estudios para determinar la función del zinc, que aún no está claramente establecida.

Sí se ha determinado que el zinc tiene marcados efectos en la estabilidad del esperma. La asociación de zinc con específicas proteínas en el esperma de ratas indican un requerimiento del metal en la estructura del esperma.

La deficiencia de zinc en machos jóvenes da por resultado lesiones testiculares.

ROL DEL ZINC EN EL SISTEMA PRIMARIO DE DEFENSA CONTRA LOS RADICALES LIBRES

Los radicales libres pueden generarse ya sea por el metabolismo de xenobióticos o como productos del metabolismo aeróbico de la célula. El sistema celular primario de defensa contra los radicales libres consta de componentes enzimáticos y no enzimáticos. Es la primera línea de defensa contra los radicales. El segundo sistema repara los componentes celulares dañados por los radicales libres.⁽⁴¹⁾

En el sistema primario, los componentes enzimáticos incluyen superóxido dismutasa (SOD) para la dismutación del radical superóxido⁽⁴²⁾ y catalasa y glutatión peroxidasa para detoxicación del peróxido de hidrógeno.⁽⁴³⁾

Los principales componentes del sistema no enzimático incluyen: α -tocoferol, ascorbato, glutatión y metalotioneína.

El zinc es componente de una superóxido dismutasa, la Cu Zn SOD. En radicales deficientes en zinc se ha hallado aumento de la generación de radicales libres⁽⁴⁴⁾ en el pulmón, con aumento de la actividad de SOD.⁽⁴⁵⁾

BIBLIOGRAFIA

1. Sternlieb, Irmín: "Copper and zinc in the liver: Biology and pathology", 2ª edición, 1988, Raven Press, Nueva York, pp. 1-9.
2. Bettger, W. J.; O'Dell, B. L.: "A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes". *Life Sci.* 28, 1425-1429, 1981.
3. Riordan, J. F.: "Biochemistry of zinc". *Med. Clin. N. Am.*, 60, 661-669, 1976.
4. Cousins, R. J.: "Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothionein and ceruloplasmin". *Physiol. Rev.* 63, 238-309, 1983.
5. Moynahan, E. J.: "Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human deficiency disorder". *Lancet*, 2, 399-401, 1974.
6. Flagstad, T.: "Zinc absorption in cattle with a dietary picolinic acid supplement". *J. Nutr.* 111, 1996-1999, 1981.
7. Davies, N. T.: "Studies on the absorption of zinc by rat intestine". *Brit. J. Nutr.* 43, 189-203, 1980.
8. Bonewitz, R. F.; Foulkes, E. C.; O'Flaherty, E. J.; Hertzberg, V. S.: "Kinetics of zinc absorption by the rat jejunum: Effects of adrenalectomy and dexamethasone". *Am. J. Physiol.* 244, G 314-G 320, 1983.
9. Urban, E.; Campbell, M. E.: "In vivo zinc transport by rat small intestine after extensive small bowel resection". *A. J. Physiol.* 247, G 88-G 94, 1984.
10. Hoadley, J. E.; Cousins, R. J.: "Regulatory mechanisms for intestinal transport of zinc and copper". En "Essential and toxic trace elements in human health and disease", 141-155, 1988. Ed. Alan R. Liss, Nueva York.
11. Wapnir, R. A.; Stiel, L.: "Zinc intestinal absorption in rats. Specificity of amino acids as ligands". *J. Nutr.* 116, 2171-2179, 1986.
12. Oberleas, D.; Muhrer, M. E.; O'Dell, B. L.: "Dietary metal-complexing agents and zinc availability in the rat". *J. Nutr.* 90, 56-62, 1966.
13. House, W. A.; Welch, R. M.; Van Campen, D. R.: "Effect of phytic acid on the absorption, distribution and excretion of zinc in rats". *J. Nutr.* 112, 941-953, 1982.
14. Skong, M. K.: "Low molecular-weight zinc ligand: a regulatory modulator for intestinal zinc transport". *Comp. Biochem. Physiol.* 87 A, 223-230, 1987.
15. O'Dell, B. J.; Reynolds, G.; Reeves, P. G.: "Analogous effect of zinc deficiency and aspirin toxicity in the pregnant rat". *J. Nutr.* 107, 1222-1228, 1978.
16. Kayden, H. J.; Cox, R. P.: "Evidence for normal metabolism and interconversion of unsaturated fatty acids in acrodermatitis enteropathica". *J. Pediatr.* 83, 993-998, 1973.
17. Wallidus, G.; Michaelsson, G.; Hardell, L. I.; Aberg, H.: "The effects of diet and zinc treatment on the fatty acid composition of serum lipids and adipose tissue and on serum lipoproteins in two adolescent patients with acrodermatitis enteropathica". *Am. J. Clin. Nutr.* 38, 512-533, 1983.
18. Pattison, S. E.; Cousins, R. J.: "Zinc uptake and metabolism by hepatocytes". *Federation Proc.* 45, 2805-2809, 1986.
19. Ebadi, M.; Itoh, M.; Bifano, J.; Wendt, K.; Earle, A.: "The role of Zn²⁺ in pyridoxal phosphate mediated regulation of glutamic acid decarboxylase in brain". *Int. J. Biochem.* 13, 1107-1112, 1981.
20. Wolf, G.; Schmidt, W.: "Zinc and glutamate dehydrogenase in putative glutamatergic brain structures". *Acta Histochem.* 72, 15-23, 1983.
21. Kress, Y.; Gaskin, F.; Brosman, C. F.; Levine, S.: "Effects of zinc on the cytoskeletal proteins in the central nervous system in the rat". *Brain Res.* 220, 139-149, 1981.
22. Wensink, J.; Molenaar, A. J.; Woroniecka, U. D.; Van den Hamer, C. J. A.: "Zinc uptake into synaptosomes". *J. Neurochem.* 50, 782-789, 1988.
23. Hurley, L. S.; Gordon, P.; Keen, C. L.; Merkhofer, L.: "Circadian variation in rat plasma zinc and rapid effect of dietary zinc deficiency". *Proc. Soc. Biol. Med.* 170, 48-52, 1982.
24. Prasad, A. S.; Halsted, J. A.; Nadimi, M.: "Syndrome of iron deficiency anemia, hepato splenomegaly, hypogonadism, warifism and geophagia". *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 31, 532-546, 1961.
25. Weismann, K.; Roed-Petersen, J.; Hjorth, N.; Kopp, H.: "Chronic zinc deficiency syndrome in beer drinker with Billroth II resection". *Int. J. Dermatol.* 15, 757-761, 1976.
26. McClain, C. J.; Adams, L.; Shedlosky, J.: "Zinc and the gastrointestinal system". En "Essential and toxic trace elements in human health and disease", 55-73, 1988. Ed. Alan R. Liss, Nueva York.
27. Fleming, C. R.; Huizenga, K. A.; McCall, J. T.; Gildea, J.; Dennis, R.: "Zinc nutrition in Crohn's disease". *Dig. Dis. Sci.* 26, 865-870, 1981.
28. Solomons, M. N.; Rosenberg, I. H.; Sandstead, H. H.: "Zinc nutrition in celiac sprue". *J. Clin. Nutr.* 29, 371-375, 1976.
29. Williams, R. B.; Russell, R. W.; Dutta, S. K.; Giovetti, F. C.: "Alcoholic pancreatitis: Patients at high risk of acute zinc deficiency". *Am. J. Med.* 66, 889-893, 1979.
30. Aggett, P. J.; Thorn, J. M.; Delves, H.; Harries, J. T.; Clayton, B. J.: "Trace metal element malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency". *Monogr. Paediatr.* 10, 8-11, 1979.
31. Tillman, R.; Steinberg, W.; Ahmed, E.; Duncan, D.; Toskes, P.: "Zinc content of duodenal secretion following stimulation with secretin-pancreozymin: A new sensitive test of pancreatic function". *Gastroenterol.* 80, 1304-1309, 1981.
32. Leure-Dupree, A. E.; McClain, C. J.: "The effect of severe zinc deficiency on the morphology of the rat retinal pigment epithelium". *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 23, 425-434, 1981.
33. McClain, C. J.; Antonov, D. R.; Cohen, D. A.; Shedlosky, S. I.: "Zinc metabolism in alcoholic liver disease". *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 10, 582-589, 1986.
34. Smith, F. R.; Henkin, R. I.; Dell, R. B.: "Disordered gustatory acuity in liver disease". *Gastroenterology*, 70, 568-571, 1976.
35. Prasad, A. S.: "Zinc deficiency in human subjects. Nutr. in health and dis.: an international development". Symposia from the XI International Congress of Nutr., 165-177, 1981.
36. Prasad, A. S.: "Zinc deficiency and effects of zinc supplementation on sickle cell anemia subjects". En: *The Red Cell Fifth Ann Arbor Conference*, ed. G. J. Brewer, 99-117. A. Liss, Nueva York, 1981.
37. Gupta, V. L.; Chaubey, B. S.: "Efficacy of oral zinc therapy in the management of sickle cell crises". *Indian J. Med. Res.* 86, 803-807, 1987.
38. Ebadi, M.; Swanson, S.: "The status of zinc, copper and metallothionein in cancer patients". *Nutrition, Growth and Cancer*, 161-175, 1988. Ed. A. Liss, Nueva York.

39. Fraker, P. J.; Gershwin, M. E.; Cood, R. A.; Prasad, A.: "Interrelationships between zinc and immune function". *Fed. Proc.*, 45, 1474-1479, 1986.
40. Apgar, J.: "Zinc and reproduction". *Ann. Rev. Nutr.*, 5, 43-68, 1985.
41. Davies, K. J. A.: "Intracellular proteolytic systems may function as secondary antioxidant defenses: an hypothesis". *J. Free Rad. Biol. Med.*, 2, 155-173, 1986.
42. Me Cord, J. M.; Fridovich, I.: "Superoxide dismutase: an enzymic function for erithrocuprein (hemocuprein)". *J. Biol. Chem.*, 244, 6049-6055.
43. Chance, B.; Sies, H.; Boveris, A.: "Hydroperoxide metabolism in mammalian organs". *Physiol. Rev.*, 59, 527-605, 1979.
44. Bray, T. M.; Kubow, S.; Beniger, W. J.: "Effect of dietary zinc on endogenous free radical production in rat lung microsomes". *J. Nutr.*, 116, 1054-1060, 1986.
45. Taylor, C. G.; Beniger, W. J.; Bray, T. M.: "Effect of dietary zinc or copper deficiency on the primary free radical defense system in rats". *J. Nutr.*, 118, 613-621, 1988.