

ZINC OLIGOELEMENTO ESENCIAL

ZINC. ESSENTIAL OLIGOELEMENT

Ortega Comunian, L.*, Carmona Ruiz, E.*, Elizalde Pérez de Ciriza, I.*, San Martín Bacaicoa, J. **

* Médico. Escuela Profesional de Hidrología Médica e Hidroterapia. UCM

** Catedrática de Hidrología Médica. UCM.

RESUMEN

El zinc, aunque minoritario con respecto a otros componentes, juega un papel fundamental en el desarrollo y funcionamiento del cuerpo humano. Estudiando, más en profundidad, su papel fisiológico podrán explicarse, con mayor claridad, las acciones terapéuticas ya observadas y otras todavía ni siquiera hipotizadas, en estudios más completos y estadísticamente concluyentes que permitan el uso de los compuestos del zinc en la clínica habitual.

Palabras clave: zinc, metabolismo, patología

SUMMARY

Zinc, though in less quantities than other components, has a predominant role in human body's development and functioning. When zinc's physiological role has been more deeply studied, its already observed therapeutical action will be more clearly explained, while other actions not even thought of at present, will be object of more complete and conclusive studies which support the use of Zinc compounds in regular clinic practice.

Key words: zinc, metabolism, pathology.

INTRODUCCIÓN

El Zinc es un metal que pertenece al grupo II b de la clasificación de Mendeleiev con el Cadmio y el Mercurio. Su número atómico es 30 y su masa 65.37. El radio del ión Zn^{++} es 0.93 Å; el potencial redox

de Zn/Zn^{++} es 0.763 V. Los compuestos de Zinc suelen ser tetraédricos pero a veces son penta u octaédricos y son más estables que los del Cobalto, del Cobre o del Níquel.

En el cuerpo humano se liga fundamentalmente a los grupos tiol, amino, imidazol de los aminoácidos y las proteínas.

Simonov clasificó los 45 elementos que se encuentran en el ser humano, en 4 grupos. El grupo II lo constituyen 15 elementos, que él considera esenciales para la vida, entre los que se encuentran el Cobre, el Hierro y el Zinc que juntos representan más del 99% del total de los oligoelementos. Particularmente, el Zinc es el segundo en importancia cuantitativa después del hierro: en un individuo de 70Kg de peso existen 1.4-2.3g de Zinc (Vernetta, 88).

Es imprescindible en la vida de las plantas y animales y en los seres humanos participa en la actividad de más de 200 enzimas. Está implicado en la síntesis y degradación de proteínas, hidratos de carbono y ácidos nucleicos.

El Zinc es uno de los más antiguos agentes medicinales de los que se tiene noticia. Hace unos 3000 años el Papiro de Ebers ya describía el uso de la calamina tóxica (que contiene óxido de Zinc) para diferentes enfermedades. En tiempos más próximos, dentro de nuestro milenio, el Zinc ha sido utilizado como astringente, antiséptico y como componente de diversas lociones, pastas y ungüentos. En el siglo XVIII fue utilizado para el tratamiento de algunas afecciones neurológicas.

En 1953, Strain y cols., descubren accidentalmente la utilidad del Zinc para mejorar la cicatrización de las heridas en animales de laboratorio. En 1963 se confirmó que el déficit de Zinc causa una enfermedad multisistémica y se estableció su "esencialidad" (Vernetta,88).

METABOLISMO Y BIODISPONIBILIDAD

RDA

Las necesidades de Zinc son de unos 10 a 15 mg/día (153-229 micromol/d) (Arnaud, 84) tanto para el niño como para el adulto, pero estas cifras varían de unos autores a otros y según las circunstancias fisiológicas. Teniendo en cuenta las variaciones en el peso, algunos autores recomiendan 15mg/d para el hombre y 12 para la mujer (National Research Council (NRC) 86). En las mujeres embarazadas el gasto ("additional average need") añadido de Zinc por los productos de la concepción son menos de 0.1mg/d en las primeras 10 semanas, 0.4 en las 10 siguientes y 0.75 en las últimas 20 (Sandstead, 73), pero estudios más recientes de Swanson y King en 1987 apuntan mayores concentraciones en el feto. Así que en ausencia de consenso la RDA en mujeres embarazadas es 15 (Swanson, 83) y siempre menos de 20mg/d (Arnaud, 84).

El suplemento de Zinc en la mujer lactante puede ser calculado por la cantidad de Zinc perdida cada día por la leche: 1.5 y 1 mg/d durante los primeros y segundos 6 meses de lactancia respectivamente. Así se recomienda (NRC, 86) aumentar la RDA base en 7mg/d el primer semestre y 4 el segundo. Estudios franceses (Arnaud, 84) recomiendan 25mg/d, cifras parecidas a los 22 mg/d que sugieren autores alemanes (Brätter, 95).

En el RN a término se recomiendan 100 microg/Kg/d y en el prematuro 300 (NRC, 85). La leche artificial contiene menos Zinc que la materna y se recomienda un suplemento de 5mg/d en los niños alimentados con fórmula (NRC, 86). En niños prepúberes se han sugerido suplementos de hasta 10mg/d (NRC, 86).

FUENTES

Las mayores concentraciones de Zinc las encontramos en las carnes y los pescados (0.03mg/g), así como en los mariscos, los cereales y las legumbres secas. Las carnes rojas son más ricas en Zinc que las blancas, las aves o los pescados. Las ostras son el alimento más rico en Zinc (1mg/g). Las verduras, las frutas el azúcar, las grasas y la bollería son muy pobres en Zinc (0.0003mg/g).

La concentración en el agua es variable. En Francia las aguas minerales naturales son más pobres en Zinc que el agua potable de distribución (Arnaud, 87). En USA el agua potable de distribución contiene menos de 0.1mg/l. En España la normativa para las aguas potables de consumo público establece como nivel guía 100 ug/L para el Zinc. Su contribución al aporte total en la dieta es despreciable.

La concentración de Zinc en la leche varía en función de la especie animal de la duración de la lactancia. El calostro humano contiene cerca de 10mg/l y la leche humana madura a los 6 meses 1mg/l (Arnaud, 87). La leche de vaca contiene menos Zinc que la humana por la naturaleza y concentración de sus proteínas (Arnaud, 87).

ABSORCIÓN

El lugar de mayor asimilación del Zinc es el yeyuno. Hoy día el mecanismo exacto de absorción es todavía desconocido: lo que parece claro es que se absorbe en forma de complejo unido a prostaglandinas, citrato y aminoácidos como la histidina o la cisteína.

Dentro de la célula intestinal una parte del Zinc se une a las metaloenzimas y el resto se excreta por la membrana basocelular y se une a proteínas de bajo peso molecular: las metalotioninas. Estas proteínas regulan la velocidad de excreción del Zinc por la célula intestinal: el aumento en la concentración de Zinc en la dieta aumenta la síntesis de metalotioninas y, viceversa, una escasa ingestión de Zinc disminuye su síntesis y facilita el paso del oligoelemento a la circulación portal.

La eficacia de la absorción del Zinc alimentario es del 20%; el Zinc en su forma esencial pasa en un 60% la barrera intestinal (Solomons, 82 a y b).

La concentración de Zinc en la dieta no está directamente en relación con su valor nutricional que depende de su biodisponibilidad: una dieta a base de pan provoca un estado deficitario por los efectos quelantes de los fitatos y fibras vegetales de la harina, a pesar de que los cereales sean muy ricos en Zinc (Reinhold, 76). Pequeñas cantidades de Zinc son absorbidas más eficientemente que los grandes aportes, por otro lado la absorción es mayor en estados de déficit que en personas sanas (King, 89). La preparación de los alimentos también puede inducir pérdidas (agua de cocción en hervidos) o aportes de Zinc (utensilios de cocina) (Arnaud,).

Los factores que modifican la absorción son:

Otros metales. Varios autores han observado que el aporte de Fósforo (en forma de polifosfatos, pero no como ortofosfatos) en la dieta, incrementan las necesidades de Zinc (Sandstead, 85 y Greger, 88).

No se han podido demostrar interacciones entre el Hierro y el Zinc en condiciones fisiológicas en el ser humano (Solomons y Jacob, 81). Experimentalmente se ha comprobado un efecto competitivo del Cobre, pero no en las concentraciones a las que suele estar

presente en la dieta (Solomons y Jacob, 81). El Estaño disminuye la absorción y aumenta la eliminación fecal de Zinc (Sandström, 89).

Proteínas y aminoácidos. Sandström y Greger en 1980 ya observaron que las proteínas de origen animal mejoran la absorción de Zinc. Pero años más tarde el propio Sandström vió que la albúmina de suero bovino disminuye la asimilación en el Ser Humano (Davidsson y Sandström, 96). Las proteínas de la soja disminuyen la biodisponibilidad del Zinc (Lo, 81 ; Davidsson, 96), sobre todo en presencia de Calcio (Sandström, 89).

Fitos. Son antagonistas y su efecto se potencia en presencia de elevadas concentraciones de Calcio (Sandström 89 ; Wise, 95).

Fibras vegetales. Reinhold en el 75 y Sandström en el 96 han descrito disminución de la absorción en presencia de celulosa.

Ácidos grasos insaturados. Aumentan la absorción de Zinc en las ratas (Cunnane, 82).

AAS. Aumenta la absorción (Kirchgesner, 83).

Alcohol. Una ingesta prolongada de bebidas destiladas disminuye la absorción: el vino, sin embargo, la aumenta (McDonald, 80).

Folatos. Quelan el Zinc y lo hacen insoluble y no absorbible (Sandström, 89).

Edad. La capacidad de asimilación decrece con el envejecimiento en el hombre (Bales, 86). En la mujer, esta disminución es más pronunciada (Aamodt, 83).

Embarazo. Numerosos estudios en animales encuentran aumentos en la absorción de Zinc sobre todo en el último trimestre del embarazo (Kirchgesner, 83).

Lactancia. No se han podido obtener resultados concluyentes.

El 70% del Zinc plasmático va unido a albúmina y el resto a una macroglobulina y a ciertos aminoácidos.

El hígado es un órgano importante en el metabolismo del Zinc. en el hepatocito se queda almacenado, ligado a metalotioninas, actúa coadyuvando a las metaloenzimas o sale a sangre o a bilis.

Las reservas musculares y óseas de Zinc no establecen un equilibrio rápido con el resto de tejidos. El pool corporal disponible es bajo, siendo su renovación muy rápida, lo que favorece la temprana aparición de síntomas ante una carencia (Chesters, 82).

NIVELES

En un individuo de 70Kg de peso el contenido en Zinc es de 1.4-2.3 g (Vernetta, 88). En los diferentes órganos y sistemas el Zinc está presente a unos niveles que garantizan el desempeño de las funciones biológicas del organismo. Estos niveles son:

Plasma.....	9-18micromol/l (Brätter, 95)
	10.5-21.4micromol/l (Iyengar, 85)
Orina.....	2.3-16micromol/l (Iyengar, 85)
LCR.....	0.08-1micromol/l (Clavel, 87)
Pelo.....	82-351micromol/l (Iyengar, 85)
Hígado.....	30-338micromol/l (Arnaud,)

FUNCIONES BIOQUÍMICAS

Enzimas. Desde el punto de vista enzimático el Zinc participa en múltiples vías y su función es: estructural, reguladora, catalítica y mixta.

En el metabolismo de los ácidos nucleicos interviene en la actividad de enzimas claves: DNA y RNA polimerasa, tRNA sintetasa, ribonucleasas, transcriptasa inversa.... (Riordan, 76). En la síntesis de proteínas colabora con: proteasas, elastasas, colagenasas, peptidasas.... Participa también en neoglucogénesis, glicolisis y la vía de las pentosas: fructosa 1,6 difosfatasa, enolasa, fosfofructoquinasa, amilasa, aldolas... Por lo que se refiere a los ácidos grasos, el Zinc interviene en la síntesis de prostaglandinas (delta-6-desaturasa y ciclooxigenasa). También activa la fosfolipasa A2, lipoprotein lipasa y lecitina colesterol acil transferasa. Induce una bajada en los niveles de HDL y su efecto sobre el LDL es variable (Arnaud,).

Parece tener un rol importante en la detoxificación de los radicales libres, ya que es cofactor de la superóxido dismutasa.

Hormonas. El Zinc disminuye la síntesis y secreción de la insulina en el páncreas y por otro lado aumenta su degradación.

La carencia de Zinc provoca una hipertrofia suprarrenal y un aumento en los glucocorticoides y en la sensibilidad a ACTH (Lerderer, 85; Kirchgesner, 83b).

Se ha asociado la carencia de Zinc con una disminución en la producción y actividad de la GH y la somatomedina (Lerderer, 85; Kirchgesner, 83b).

Expresión de genes. El Zinc parece estabilizar la configuración de RNA y DNA ligandose a los nucleótidos. Es igualmente indispensable en la regulación de histonas (Chester, 89).

FUNCIONES FISIOLÓGICAS

División celular. En ausencia de Zinc el crecimiento celular se detiene: la mitosis se interrumpe en las fases S y G2 (Arnaud,). Esta acción explica el protagonismo del Zinc en los procesos de cicatrización y en la integridad de la "barrera" cutánea.

Metabolismo óseo. El déficit de Zinc produce malformaciones óseas que podrían estar relacionadas con una bajada de las fosfatasas alcalinas, del número de osteoblastos, condrocitos o fibroblastos óseos.

Reproducción y fertilidad. La carencia de Zinc se asocia a atrofia testicular y del epitelio seminífero y a disminución de testosterona, dihidrotestosterona, y androsterona. En la mujer algunas amenorreas podrían ser debidas a la carencia de Zinc (Arnaud).

Inmunidad. Su relación con el metabolismo de los ácidos nucleicos explica su implicación en la proliferación linfocitaria y por tanto en la inmunidad celular. Por otro lado es cofactor de muchos mediadores, entre los que se encuentra la timulina que permite la maduración y la actividad de los linfocitos T. Se ha observado sin embargo, que grandes dosis de Zinc in vivo e in vitro tienen un efecto desfavorable sobre la inmunidad (disminución de la actividad fagocítica y bactericida y de la secreción de serotonina, histamina y leucotrienos) (Chandra, 85 a y b).

Inflamación. En los síndromes inflamatorios se observa como mecanismo de defensa, una redistribución del Zinc en el organismo con una disminución del mismo en plasma. La hipozinquemia induce un aflujo de macrófagos y polinucleares activados al foco inflamatorio, aumentando así la acción fagocítica y bactericida.

Protección contra los radicales libres. El Zinc juega un papel en la actividad y en el mantenimiento de la estructura de la superóxido dismutasa (Fee, 73; Forman, 73).

Gusto. El Zinc junto con el Cobre y el Níquel ayuda a mantener la función gustativa (Henkin, 78).

Vista. Participa en la movilización de la vitamina A a nivel hepático, en el funcionamiento de los conos y bastones y en la integridad del nervio óptico. La carencia de Zinc produce una disminución de vitamina A y de RBP (Retinol binding protein). (Solomons, 80; Russell, 83; Smith, 82).

Función cerebral. Se han observado niveles bajos de Zinc en enfermedades mentales tales como la esquizofrenia.

EXCRECIÓN

La vía principal de eliminación del Zinc son las heces por donde se pierde el Zinc no absorbido de la dieta, el de la saliva, la mucina y las secreciones biliares y pancreáticas. Por la orina se elimina solo el 5% del Zinc.

PATOLOGIA

DEFICIT

La carencia de origen genético de Zinc causa una enfermedad característica: Acrodermatitis Enteropática, que se compone del siguiente cuadro clínico (Aggett, 89): diarrea de gravedad variable con atrofia vellositaria e infiltrado inflamatorio, lesiones cutáneas de naturaleza muy variable y distribuidas sobre todo en extremidades y entorno a las faneras, alopecia difusa con hipopigmentación, retraso en la cicatrización, anorexia, alteraciones de la visión nocturna (Solomons, 80; Russell, 83; Smith, 82), retraso de crecimiento y pérdida de peso, alteraciones en calcificación ósea, retraso en la maduración sexual, impotencia, infertilidad, alteraciones neuropsiquiátricas (Caldwell, 76), inmunosupresión celular con atrofia sobre todo tímica, pero también a nivel de otros órganos linfoides en sus zonas T (Chandra, 85).

Otras circunstancias en las que encontramos carencia de Zinc son: en la Artritis Reumatoide (Neve, 88), en la hiperalimentación parenteral prolongada, en los niños prematuros alimentados con fórmula (Arnaud, 87; Aggett, 89), en la anorexia nerviosa, en la Enfermedad de Crohn, en la Enfermedad Celíaca, en las pancreatitis agudas y crónicas (Mc Clain, 85 y 88), en los cánceres (Garfinkel, 86 y Sandstead, 82), en las diabetes tipo I (Mooradian, 87), en la insuficiencia renal (Hachache, 87), en convalecencias postIAM (Van Rij, 82) y en la administración de algunos fármacos (valproato, fenitoína, tetraciclinas, etambutol...).

TOXICIDAD

El Zinc es muy poco tóxico y pocos casos han sido descritos. Dosis elevadas por vía oral (1 gr / d) o tratamientos prolongados de más de 100 mg/ d pueden conducir a diferentes síntomas (neurológicos, renales, respiratorios, digestivos) y una perturbación de la eritropoyesis por carencia de Cobre. En los análisis el HDL, el Cobre y la ceruloplasmina disminuyen mientras que el LDL y la glucemia aumentan (Fox, 89). Por vía parenteral o inhalatoria el exceso de Zinc provoca alteraciones del comportamiento, anemia, taquicardia, fiebre, alteraciones gástricas, etc.. (Fox, 89; Van Rij, 82).

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DEL ZINC

ENFERMEDAD	VIA	POSOLÓGIA	EFFECTO TERAPÉUTICO
ACRODERMATITIS ENTEROPÁTICA	ORAL IV	8-45 mg/d 0,1-2mg/Kg/d	REGRESIÓN EN DÍAS O SEMANAS
ALIMENTACIÓN PARENTERAL	IV ORAL + IV	2,5 – 6,5 mg/d adulto 20-40mg/Kg/d niños 20-10 mg/d	CUBRIR NECESIDADES
MALNUTRICIÓN	ORAL	40 mg/d 2mg/Kg/d	REFUERZA R.INMUNE ACTÚA SOBRE LESIONES CUTÁNEAS Y EL GUSTO
RETRASO DE CRECIMIENTO	ORAL	4-50 mg/d	ESTIMULA EL CRECIMIENTO Y EL APETITO
MUJERES EMBARAZADAS	ORAL	20-90 mg/d	
ANCIANOS	ORAL	15-95 mg/d	ESTIMULA EL GUSTO Y LA R.INMUNE
ALOPECIA*	ORAL	100-200 mg/d	DISMINUYE LA PÉRDIDA
ACNÉ	ORAL	45-135 mg/d (< 150 mg/d)	
PSORIASIS	ORAL	150 mg/d 6-11 semanas	
ECCEMA-AFTAS	ORAL	10-150 mg/d	
ULCERAS DE EEH	ORAL LOCAL	150 mg/d	MEJORA LA CICATRIZACIÓN SI EXISTÍA HIPOZINQUEMIA POR SUS PROPIEDADES BACTERIOSTÁTICAS
TRISOMÍA 21	ORAL	10-150 mg/d	MEJORA LA R.INMUNE
CICATRIZACIÓN DE HERIDAS	ORAL IV	50-150 mg/d 2-3 mg/d	TRATAMIENTO PREVENTIVO MÁS EFICAZ EFICACIA DEPENDE DE ZINQUEMIA, DE LA HERIDA, DE LA ALIMENTACIÓN
ANEMIA FALCIFORME *	ORAL	45-150 mg/d durante meses	REDUCCIÓN DEL NÚMERO DE HTÍES ANORMALES
ENFERMEDAD DE CROHN*	ORAL	10-150 mg/d	MEJORA EL GUSTO Y LA VISIÓN
ENFERMEDAD CELIACA			MEJORA ABSORCIÓN
MUCOVISCIDOSIS	ORAL	10-150 mg/d	REDUCE LAS ALTERACIONES VISUALES
ENFERMEDAD DE WILSON*	ORAL	150 mg/d Antes del tto. Con con D -enicilamina	ANTAGONIZA EL COBRE
CIRROSIS BILIAR PRIMARIA	ORAL	150mg/d	INHIBE LA SOBRECARGA DE COBRE
ALCOHOLISMO LOS	ORAL	10-220 mg/d	MEJORA LA FUNCIÓN HEPÁTICA ATENÚA CUADROS NEUROLÓGICOS ESTIMULA R. INMUNE Y DISMINUYE EL HIPOGONADISMO
UGD	ORAL ORAL ACE- XAMATO DE ZINC	150 mg/d 3-4 semanas 300mg/d	MEJORA CICATRIZACIÓN MEJORA Pg E2: TTO Y PREVENCIÓN
VHS II	ORAL	50 mg/d 3 meses	DISMINUYE EL NUMERO DE RECURRENCIAS
DEFICITS INMUNITARIOS	ORAL	10-135 mg/d adulto 2mg/Kg/d niños	MEJORA R. INMUNE (SOBRE TODO CELULAR)
AIDS	IV	2mg/d 3 semanas	AUMENTA LTCD 4 (= LT8). MEJORÍA CLÍNICA
INSUFICIENCIA RENAL	ORAL	50 mg/d	MEJORA R. INMUNE. MEJORA GUSTO ATENÚA LA IMPOTENCIA
DM	ORAL	10-150 mg/d	MEJORA R. INMUNE. MEJORA EL GUSTO
LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLÁSTICAS			ASOCIADO A QT ESTIMULA LA INMUNIDAD
ANOREXIA NERVIOSA*	ORAL	10-150 mg/d durante semanas	REMISIÓN DE LOS SÍNTOMAS Y AUMENTO DE PESO
INFERTILIDAD/ IMPOTENCIA	ORAL	10-150 mg/d durante meses	

*Arnaud 1984; Bernetta 1988.

CONCLUSIONES

Revisando estos artículos y publicaciones se deduce que, aunque minoritario con respecto a otros componentes, el Zinc juega un papel fundamental en el desarrollo y funcionamiento del cuerpo humano.

BIBLIOGRAFÍA:

- AAMODT R. L., RUMBLE W. F., HENKIN R. I., 1983. Zinc absorption in humans: effect of age, sex and food on zinc absorption. In: Nutritional Bioavailability of zinc. Inglett E. (Ed.). American Chemical Society, Washington; pp.61-82.
- AGGETT P. J., 1989. Severe zinc deficiency. In: Zinc in human biology. Mills C. F. Springer Verlag, London; pp.259-279.
- ARNAUD J., BELLANGER J., BIENVENU F., CHAPPUIS P., FAVIER A., 1984. Méthode recommandée de dosage du zinc sérique par absorption atomique en flamme. I. S. B., 10; pp. 79-88.
- ARNAUD J., 1987. Etude du zinc du lait maternel. Thèse de doctorat ès sciences pharmaceutiques. Grenoble.
- ARNAUD J., CHAPPUIS P., ZAWISLAK R., JAUDON M. C., BELLANGER J., 1989. Mise au point d'un élément trace par absorption atomique électrothermique. Ann. Biol. Clin., 47; pp. 583-595.
- BALES C. W., STEINMAN L. C., FREELAND-GRAVES J. H., STONE J. M., YOUNG R. K., 1986. The effect of age on plasma zinc uptake and taste acuity. Am. J. Clin. Nutr., 44; pp. 664-669.
- DE BRÄTTER V. N., BRÄTTER P., 1995. Minerales y oligoelementos. Ed. De la Fundación Bertelsmann. Gütersloh.
- CALDWELL D. F., OBERLEAS D., PRASAD A. S., 1976. Psychobiological changes of zinc deficiency. In: Trace elements in human health and disease. 1-Zinc and Copper. Prasad A.S., Oberleas D. (Eds.) Academic Press, New York, 1; pp. 311-325.
- CHANDRA R. K., PURI S., 1985a. Trace elements modulation of immune responses and susceptibility to infection. In: Trace elements in nutrition of children. Chandra, R. K. Eds. Raven Press, New York; pp. 87-105.
- CHAPPUIS, PH., 1991. Les Oligoéléments en médecine et biologie. Ed. Masson. Paris
- CHANDRA R. K., 1985b. Trace elements regulation of immunity and infection. J. Am. Coll. Nutr., 4; pp. 5-16.
- CHESTERS J. K., 1982. Metabolism and biochemistry of zinc. Clinical, biochemical and nutritional aspects of trace elements. Current Topics in nutrition and disease, vol. 6. Alan R. Liss, New York. Prasad A. S., eds.; pp. 221-238.
- CLAVEL J. P., JAUDON M. C., GALLI A., 1987. Le zinc dans le liquide céphalo-rachidien. In: Le zinc en médecine et biologie. Favier A., Arnaud J., Faure H. (Eds.). Editions médicales internationales, Paris, pp. 127-133.
- CUNNANE S. C., 1982. Maternal essential fatty acids supplementation increases zinc absorption in neonatal rats: relevance to the defect in zinc absorption in Acrodermatitis Enteropathica. Pediatr. Res., 16; pp. 599-603.
- DAVIDSSON L., ALMGREN A., SANDSTRÖM B., JULLERAT M., HURRELL R. F., 1996. Zinc absorption in adult humans: the effect of protein sources added to liquid test meals. Br. J. Nutr. Apr., 75 (4); pp. 607-613.
- FEE A. J., 1973. Studies on the reconstitution of bovine erythrocyte superoxide dismutase. IV Preparation and some properties of the enzyme in which Co (II) is substituted for Zinc (II). J. Biol. Chem., 248, 12; pp. 4229-4234.
- FORMAN H. J., FRIDOVICH I., 1973. On the stability of superoxide dismutase. The effects of metals. J. Biol. Chem., 248; pp.2645-2649.
- FOX M. R. S., 1989. Zinc excess. In: Zinc in human biology. Mills C. F. (Eds.). Springer Verlag, London; pp. 365-370.
- GARFINKEL D., 1986. Is aging inevitable? The intracellular zinc deficiency hypothesis of aging. Medical Hypotheses, 19; pp. 117-137.
- GREGG J. L., 1988. Effect of variations in dietary protein, phosphorus, electrolytes and vitamin D on calcium and zinc utilization. In: C. E. Bodwell and J. W. Erdman, Jr. (Eds.). Nutrient interactions. Marcel Dekker, New York; pp. 205-227.
- HACHACHE T., MEFTAH H., FORET M., KUENTZ F., MILONGO R., ARNAUD J., FAVIER A., LAFOND J. L., 1987. Le zinc en pathologie rénale. In: Le zinc en médecine et biologie. Favier A., Arnaud J., Faure H. (Eds.). Editions Médicales Internationales, Paris; pp. 195-207.
- HENKIN R. I., 1978. Zinc saliva and taste. Interrelationships of gustin, nerve growth factor, saliva and zinc. In: Zinc and copper in clinical medicine. Hambridge K. M., Nichols B. (Eds.). S. P. Medical and Scientific book, New York; pp. 35-48.
- IYENGAR G. V., 1985. Concentrations of 15 trace

elements in some selected adult human tissues and body fluids of clinical interest from several countries: results from a pilot study for the establishment of reference values. Kernforschungsanlage jülich GmbH, Institut für Medizin.

KING J. C., TURNLUND J. R., 1989. In press Human zinc requirements. C. F. Mills, Eds. Zinc in human Biology. International Life Sciences Institute. London.

KIRCHGESSNER M., WEIGAND E., 1983 a. Zinc absorption and excretion in relation to nutrition. In: Metal ions in biological systems. Sigel H. (Eds.). Marcel Dekker, New York, 15; pp.319-321.

KIRCHGESSNER M., ROTH H. P., 1983b. Nutritional influence of zinc on the activity of enzymes and hormones. In: Metal ions in biological systems. Sigel H. (Eds.). Marcel Dekker, New York, 15; pp. 363-414.

LEDERER J., 1985. Le zinc en pathologie et en biologie. Maloine, Paris.

LO G. S., SETTLE S. L., STEINKE F. H., HOPKINS D. T., 1981. Effect of phytate: zinc molar ratio and isolated soy bean protein on zinc bioavailability. J. Nutr., 111; pp. 2223-2235.

MC CLAIN C. J., 1985. Zinc metabolism in malabsorption syndromes. J. Am. Coll. Nutr., 4; pp. 49-64.

MC CLAIN C. J., ADAMS L., SHEDLOFSKY S., 1988. Zinc and the gastrointestinal system. In: Essential and toxic trace elements in human health and disease. Prasad A. S. (Eds.). Alan R. Liss, New York; pp. 55-73.

MC DONALD J. T., MARGEN S., 1980. Wine versus ethanol in human nutrition: IV zinc balance. Am. J. Clin. Nutr., 33; pp. 1096-1102.

MOORADIAN A. D., MORLEY J. E., 1987. Micronutrient status in diabetes mellitus. Am. J. Clin. Nutr., 45; pp. 877-895.

NEVE J., PERETZ A., 1988. Importance nutritionnelle et physiopathologie du zinc chez l'homme. J. Pharm. Belg., 43 ; pp. 466-477.

NRC (National Research Council), 1985, 1986. Nutrient adequacy: assessment using food consumption surveys. Report of the Subcommittee on criteria for dietary evaluation. Coordinating committee on evaluation of food consumption surveys, food and nutrition board, Commission on life sciences. National academy press, Washington, D. C.

REINHOLD J. G., FARADJI B., ABADI P., ISMAIL-BEIGI F., 1976. Binding of zinc to fiber and other solids of wholemeal bread. In: Trace elements in human health and disease. 1-Zinc and copper. Prasad A. S., Oberleas D. (Eds.). Academic press, New York, 1; pp. 163-180.

RIORDAN J. F., VALLEE B. L., 1976. Structure and function of zinc metalloenzymes. In: Trace elements in human health and disease. 1-. Zinc and copper. Prasad

A. S., Oberleas D. (Eds.). Academic press, New York, 1 ; pp. 227-256.

RUSSELL R. M., COX M. E., SOLOMONS N., 1983. Zinc and the special senses. Ann. Internal. Med., 99; pp.227-239.

SANDSTEAD H. H., HENRIKSEN L. K., GREGER J. L., PRASAD A. S., GOOD R. A., 1982. Zinc nutriture in the elderly in relation to taste acuity, immune response and wound healing. Am. J. Clin. Nutr., 36; pp. 1046-1059.

SANDSTEAD H. H., 1985. Are estimates of trace element requirements meeting the needs of the users. In: Trace elements in man and animals. TEMA-5. C. F. Mills, I. Bremanganesoer and J. K. Chesters (Eds.). Commonwealth Agricultural Bureaux, Farnham Royal, United Kindom; pp. 875-878.

SANDSTRÖM B., LONNERDAL B., 1989. Promoters and antagonists of zinc absorption. In: Zinc in human biology. Mills C. F. (Eds.). Springer Verlag, London; pp. 57-78.

SIMONOV M. 1988. Oligoéléments. Press. Théor. Clin. 125. N° 4.

SMITH J. C., 1982. Interrelationship of zinc and vitamin A metabolism in animal and human nutrition: a review. In: Clinical, biochemical and nutritional aspects of trace elements, Prasad A. S. (Eds.). Alan R. Liss, New York; pp. 239-258.

SOLOMONS N. W., RUSSELL R. M., 1980. The interaction of vitamin A and zinc: implications for human nutrition. Am. J. Clin. Nutr., 33; pp. 2031-2040.

SOLOMONS N. W., 1982 a. Biological availability of zinc in humans. Am. J. Clin. Nutr., 35; pp. 1048-1075.

SOLOMONS N. W., 1982b. Factors affecting the bioavailability of zinc. Research, 80; pp. 115-121.

SOLOMONS N. W., JACOB R. A., 1981. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effects of heme and non heme iron on the absorpyion of zinc. Am. J. Clin. Nutr., 34; pp. 475-482.

SWANSON C. A., TURNLUND J. R., KING J. C., 1983. Effect of dietary zinc sources and pregnancy on zinc utilization in adult women fed controlled diets. J. Nutr., 113; pp. 2557-2567.

SWANSON C. A., KING J. C., 1987. Zinc and pregnancy outcome. Am. J. Clin. Nutr., 46; pp. 763-771.

VAN RIJ A. M., 1982. Zinc supplements in surgery. In: Clinical, biochemical and nutritional aspects of trace elements. Prasad A. S. (Eds.), Alan R. Liss, New York; pp. 259-276.

VERNETTA C., GALMÈS J. L., SENDRÒS S., 1988. El zinc en terapèutica. Drugs of today, 24 (supl. 6); pp. 1-20.

WISE A., 1995. Phytate and zinc bioavailability. Int. J. Food. Sci. Nutr. Feb. 46 (1); pp. 53-63.