

DEPARTAMENTO DE FISILOGIA.  
FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE GRANADA.

"EFECTO DE LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO SOBRE LA UTILIZACION  
DIGESTIVA Y METABOLICA DEL CINC."

Elena María Planells del Pozo

Febrero, 1989

MEMORIA que presenta para aspirar al grado de Licenciada en  
Farmacia D<sup>a</sup>. Elena María Planells del Pozo.

Esta Tesina ha sido realizada bajo la dirección de:

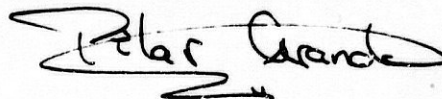
Prof.Dr.

D. Juan Llopis González

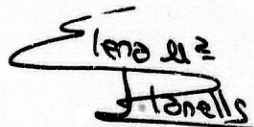


Prof.Dna.

Da. Pilar Aranda Ramírez



Lda. Da. Elena María Planells del Pozo



Granada, Febrero 1989

A mis padres y  
a Carlos.

Mi sincero agradecimiento :

De una manera especial a mis directores, la Prof. Dr. D<sup>a</sup>. Pilar Aranda Ramírez y el Prof. Dr. D. Juan Llopis González, por la plena confianza que han mostrado en mi desde el primer día, facilitándome la integración al departamento, así como por la ayuda que he obtenido de ellos siempre que lo he necesitado.

A la Prof. Dr. D<sup>a</sup>. Margarita Sanchez Campos, quien hizo realidad mi admisión al "equipo", como Directora del Departamento.

A mi padre y a Carlos, por la colaboración prestada.

A Carmenchu y a Ana, compañeras y amigas en todo momento.

Por los consejos y ayudas que he recibido de Inma y de Carmen.

A Rosi, por sus continuos ofrecimientos de ayuda durante la experimentación y a Elisa, por su apoyo en la "recta final".

Y en general, a todos los compañeros del departamento por la amable bienvenida que me ofrecieron desde el principio,  
GRACIAS.

## SUMARIO

1.- OBJETO DEL TRABAJO.....	7
2.- INFORMACION BIBLIOGRAFICA.....	10
2.1.- INTRODUCCION.....	11
2.2.- FISIOLOGIA DEL CINC.....	11
2.2.1.ABSORCION.....	13
2.2.1.1.Ligandos de unión.....	14
2.2.1.2.Interacciones.....	18
2.2.2.DISTRIBUCION.....	19
2.2.2.1.Ligandos de unión.....	20
2.2.3.ELIMINACION.....	22
2.3.- BIOQUIMICA.....	23
2.3.1.Metaloenzimas del cinc.....	23
2.4.- EL CINC EN LA NUTRICION.....	29
2.4.1.Fuentes alimentarias.....	29
2.4.2.Deficiencia de cinc.....	30
2.4.2.1.Etiología.....	30
2.4.2.2.Efectos.....	34
2.4.3.Requerimientos.....	42
2.4.4.Toxicidad.....	45
2.5.- RELACION CINC-MAGNESIO.....	46
3.- MATERIAL Y METODOS.....	49
3.1.Diseño Experimental.....	50
3.2.Dietas utilizadas.....	52
3.3.Indices Biológicos.....	54
3.4.Técnicas Analíticas.....	55

3.5.-Tratamientos estadístico.....	56
4.- RESULTADOS.....	57
4.1.- Resultados analíticos.....	58
4.2.- Resultados experimentales.....	59
4.2.1.Ingesta y Cambios Ponderales.....	59
4.2.2.Utilización digestiva y metabólica.....	60
4.2.3.Músculo.....	62
4.2.4.Fémur.....	63
4.2.5.Riñón.....	63
4.2.6.Sangre y plasma.....	64
5.- DISCUSION.....	65
6.- CONCLUSIONES.....	73
7.- BIBLIOGRAFIA.....	75

1.- OBJETO DEL TRABAJO

## 1.OBJETO

Es conocido que el magnesio es esencial para el metabolismo de diversos minerales. Igualmente está descrito que los signos y síntomas de la deficiencia de magnesio se deben a complejas alteraciones electrolíticas secundarias al déficit del catión ; que estas alteraciones de varios electrolitos de la sangre y los tejidos y sus ingestas relativas influyen sobre el desarrollo y manifestación de las alteraciones clínicas y bioquímicas.

Varias de estas alteraciones son debidas a cambios en la liberación y comportamiento de la PTH y vitamina D, ya que está descrito que durante la deficiencia de magnesio se produce una "resistencia" a las citadas hormonas en la rata (Shils, 1988).

La bibliografía existente a cerca de las relaciones entre el cinc y el magnesio es escasa. Se ha descrito el efecto de la deficiencia de magnesio sobre el contenido en cinc en diversos tejidos de la rata gestante y sus crías (Hurley y Swenerton, 1966; Hurley y Cosens, 1976), pero esta información sólo trata de la transferencia placentaria y de las malformaciones congénitas debidas a alteraciones en el contenido mineral en los fetos (provocadas por un déficit en cinc). Trabajos posteriores (Momcilovic et al., 1975; Forbes et al., 1984) estudian la biodisponibilidad del cinc en dietas con distinto aporte de calcio, fitato y magnesio indicando una posible interacción entre cationes a nivel de transporte intestinal y a nivel óseo.



Por otra parte, en encuestas alimentarias realizadas por investigadores de nuestro Departamento se ha constatado que los niveles de ingesta de Mg y Zn no cubren las recomendaciones dietarias para estos cationes. Esto, unido a que la deficiencia por Mg es más frecuente de lo que se piensa en países occidentales debido a los hábitos alimenticios y sociales y que la deficiencia de Mg y/o Zn se relaciona con diversas patologías cardiovasculares y renales nos lleva a pensar que puede ser interesante estudiar las interrelaciones entre ambos cationes en diversas situaciones fisiológicas y patológicas.

En un principio y dado que estamos realizando un amplio estudio de la deficiencia en Mg, pensamos por todo lo anteriormente comentado que es necesario conocer la utilización digestiva y metabólica del cinc en ratas normales y deficientes en magnesio para posteriormente poder abordar estudios en deficiencia en cinc y en déficit de ambos cationes.

2. INFORMACION BIBLIOGRAFICA

## 2. INFORMACION BIBLIOGRAFICA

### 2.1. INTRODUCCION

Ha sido ya bien establecida la necesidad del Zn para la salud humana y para el desarrollo de un óptimo crecimiento, considerándosele un elemento esencial para el organismo animal. El Zn ha sido relativamente ignorado en el campo de la biología hasta 1934, cuando Todd et al. (1934) mostraron su importancia en el crecimiento de ratas. En 1961 se sospechó por primera vez una deficiencia de Zn en iraníes masculinos por Prasad et al. (1961), siguiéndose posteriormente un estudio detallado en Egipto (Prasad et al., 1963). Desde entonces, se han llevado a cabo muchas experiencias concernientes a la función y aplicación clínica del cinc, tanto en el bienestar del hombre como en los animales.

### 2.2. FISIOLOGIA DEL CINC

En el organismo humano existe una cantidad total de Zn de 2-3 g. El Zn se encuentra en todos los tejidos humanos, variando su cantidad entre 10 - 200  $\mu\text{g/g}$  de peso húmedo. La mayoría de los órganos, incluyendo el páncreas, contienen de 20-30  $\mu\text{g}$ , mientras que el hígado, músculo voluntario y hueso contienen 60-180  $\mu\text{g/g}$ . Se encuentran cantidades superiores en los tejidos oculares, en particular en el iris, retina y coroides. El cinc no es acumulado de forma preferente por tejido alguno, aunque la próstata, secreciones prostáticas y espermatozoos poseen un

contenido en Zn muy elevado ( 860  $\mu\text{g/g}$  en la próstata normal humana) , lo que no explicaría su contenido en anhidrasa carbónica ni en fosfatasa alcalina ( enzimas Zn-dependientes) (Li y Vallee, 1987).

La sangre total humana contiene aproximadamente 900  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ . La concentración normal de Zn en el suero es de  $121 \pm 19\mu\text{g}/100\text{ ml}$  ( Vallee et al., 1956). Los eritrocitos normales contienen 1.4 mg/100 ml de concentrado de hematíes . El 3% de todo el Zn contenido en la sangre se encuentra en los leucocitos, que contienen  $3,2 \cdot 10^3$   $\mu\text{g}$  de Zn por millón de células, aproximadamente 25 veces más de lo que se halla en número comparable de hematíes. Las concentraciones de Zn en la sangre no indican variaciones estacionales o diurnas y no existe diferencia alguna de concentración entre los sexos (Li y Valle, 1987).

El ión divalente es la forma biológicamente importante del Zn. No existe evidencia de ningún otro estado de oxidación y el ión no sufre oxidación-reducción ( O'Dell y Campbell, 1970). Los iones de Zn en solución acuosa a pH elevado normalmente forman un precipitado hidroxilado, a no ser que especies complejantes tales como aminoácidos, péptidos, proteínas o queladores orgánicos estén presentes (O'Dell y Campbell, 1970).

### 2.2.1. ABSORCIÓN

Las experiencias realizadas con animales y los estudios clínicos con humanos sugirieron que la absorción del zinc es regulada homeostáticamente. Wada et al. (1985) estudiaron la absorción del Zn y sus balances en 6 jóvenes alimentados con dietas que contenían niveles bajos del metal, y encontraron que los niveles de Zn en suero y orina no cambiaron de forma considerable durante un período de 8 semanas. Por tanto, se puede decir que la absorción del Zn responde a los cambios de Zn dietético y que una ingesta de 5,5 mg de Zn/día durante dicho período no causa bajada en el nivel sérico ni urinario.

La absorción del Zn se produce fundamentalmente en la segunda porción del duodeno (Methfessel y Spencer, 1973a). El Zn oral también se absorbe por otras zonas en intestino grueso y delgado. Antonson et al. (1979) demostraron en ratas una mayor absorción del Zn en los segmentos duodenales en los que los conductos biliares y pancreáticos se habían excluido. Se basaban en el hecho de que en dichas secreciones podía existir una proteína a la cual se uniera el Zn, provocando dicha unión una disminución en la absorción duodenal del metal.

Sin embargo, Evans et al. (1975) demostraron la presencia de un pequeño ligando peptídico en las secreciones pancreáticas que aumentaba la absorción del Zn en el duodeno de ratas, actuando como un transportador.

Vanderhoff et al. (1983) dedujeron que las secreciones pancreáticas no parecían ser necesarias para una

absorción adecuada de Zn mediante experiencias en humanos.

Finalmente, Naveh et al. (1988) a partir de experiencias con perros dedujeron que el duodeno posee la mayor capacidad de absorción del Zn, seguido del ileon distal y yeyuno proximal, y que las secreciones pancreáticas no parecen ser necesarias para obtener una absorción adecuada de Zn en el duodeno de perro.

El mecanismo de absorción del Zn no está claro aún. La primera fase de absorción del Zn es el transporte através del borde en cepillo de la superficie de la membrana de las células parietales del intestino. Este transporte es probablemente por difusión pasiva y es influido por numerosos factores intraluminales. Experiencias recientes realizadas por Menard et al. (1983b) sobre el transporte del Zn en vesículas del borde en cepillo de la membrana de células intestinales de rata, establecieron que la velocidad de transporte del elemento es función inversa al estatus dietético de Zn, por lo que a nivel de membrana parece ser activado un mecanismo homeostático debido a un mínimo suplemento de Zn en la dieta. El ATP no estimula el transporte, por lo que se sugiere mejor el transporte por difusión pasiva.

#### 2.2.1.1. Ligandos de unión.

No está claro si el Zn atraviesa el borde en cepillo de la membrana y/o la subestructura membranosa de los enterocitos como ión libre o como complejo quelado. Los hechos tienden a mantener la segunda opción. Evans y Johnson

(1978) sugirieron la absorción del Zn como quelatos intactos. Por ejemplo, se demostró que el EDTA tiene una influencia estimulante en la absorción del Zn. Suso y Edwards (1971, 1972) propusieron un transporte desde el lumen intestinal a la circulación porta del complejo Zn-EDTA intacto, hecho confirmado más tarde por Oestreicher y Cousins (1982).

Se cree que el Zn de la leche humana es más biodisponible que el de la leche de vaca, enfocándose la atención a los ligandos de unión del Zn de bajo peso molecular (ZLB) como explicación de esta desigual biodisponibilidad. Se han sugerido ligandos de unión tales como el ac. cítrico (Lonnerdal et al., 1980b) y el ac. picolínico, como metabolito del triptófano (Evans y Johnson, 1980a) pero ambas sugerencias arrastraron críticas. Holt (1981) indica que la unión de grandes cantidades de Ca y Mg a las caseínas de la leche compromete la cantidad de Zn que puede estar unida a otros ligandos. La consecuencia de ello es que el factor principal que influye es la unión de los metales a las proteínas de la leche y no la presencia de ligandos de bajo peso molecular específicos.

Cousins y Smith (1980) propusieron la idea de que la biodisponibilidad del Zn en la leche de distintas especies depende del tipo de proteína de la leche, de su digestibilidad relativa y de la cantidad de Zn potencialmente disponible de entrar libre o como quelato de bajo peso molecular. En la leche existe un sustancial contenido de aminoácidos libres y así, el ac. glutámico (Martin et al.,

1981), la lisina, la cisteína y la glicina (Giroux y Prakash, 1977) podrían ser ligandos de unión del Zn en la absorción.

Se ha visto que la restricción de proteína reduce la absorción del Zn, y una alta proteína dietética parece aumentarla (Van Campen y House, 1974; Chan et al., 1979; Cousins, 1982; Solomons y Cousins, 1983) además de sugerir el enlace entre aminoácidos como ligando para el Zn en el lumen intestinal.

También se ha sugerido la existencia de ligandos de unión metálicos en el intestino de rata que pueden influir en el transporte del Zn a través del epitelio intestinal (Hahn y Evans, 1973; Kowarsky et al., 1974; Evans, 1975).

Starcher et al. (1980) estudiaron la relación entre la absorción del Zn y la metalotionina intestinal en ratón. Sus resultados indicaron que la absorción del Zn era directamente proporcional a los niveles de metalotionina intestinal, e implicaron a ésta en un papel bastante importante en dicha absorción.

Estudios en ratas dedujeron una disminución de la absorción del Zn relacionada con un incremento agudo en la síntesis de metalotionina (Smith y Cousins, 1980; Menard et al., 1981). Esto está de acuerdo con la relación inversa que existe entre los valores de expresión genética de metalotionina y los de absorción del Zn en ratas (Menard et al., 1981; Cousins, 1985).

Kirchgessner et al. (1976) mostraron el siguiente orden decreciente de eficiencia metabólica al



estudiar la utilización del Zn cuando está enlazado a distintos componentes : Zn-Alanina > Zn-EDTA > Zn-Glicina > Zn-Cisteína > Zn-Histidina > Zn-SO<sub>4</sub> > Zn-fitato > ZnS > ZnCO<sub>3</sub> , por lo que el Zn será más disponible al provenir de quelatos de aminoácidos y menos al formar parte de sales inorgánicas insolubles y complejos orgánicos muy estables.

El tracto gastrointestinal puede producir ligandos de unión endógenos que influyen en la absorción del Zn, hecho que arranca principalmente de la observación de que el Zn se une a extractos celulares de tejidos de la mucosa intestinal y/o páncreas. Experiencias en laboratorios diversos han mostrado que el Zn podía comigrar con especies de bajo peso molecular cuando fueron fraccionadas por cromatografía de filtración de gel ( Van Campen y Kowarski, 1971; Suso y Edwards, 1972; Hanh y Evans, 1973) llegando a observarse que la absorción parecía directamente relacionada con la unión ( Richards y Cousins, 1975b; Evans et al., 1975). Así, aminoácidos ( Evans et al., 1973), polipéptidos ( Schriker y Forbes, 1978), prostaglandina E<sub>2</sub> ( Song y Adham, 1978) y ac. picolínico ( Evans y Johnson, 1980b) se sugirieron como ligandos.

Sin embargo, Cousins et al. (1976,1983) demostraron que las preparaciones de células intestinales, cuando no se ejerce un cuidado extremo en el manejo del tejido y en la cromatografía, se producían separaciones desiguales, y la degradación proteica es la primera responsable de generar especies de bajo peso molecular que se unan al Zn y separables por cromatografía ( Lonnerdal et al.,1980a). También se ha visto que el contenido de Zn de

las células intestinales y/o lumbinales estaba alterado, por lo que la interpretación de estos hechos debe ser muy justificada (Solomons y Cousins, 1983).

Se sabe que las secreciones pancreáticas y biliares contienen Zn. Los ligandos de unión al Zn en las secreciones pancreáticas parecen ser de peso molecular relativamente alto, mientras que en bilis el Zn se une fundamentalmente a componentes de bajo peso molecular, como el glutatión (Pekas, 1971; Casey et al., 1979; Lonnerdal et al., 1980a; Alexander et al., 1981).

#### 2.2.1.2. Interacciones.

El cinc interacciona con numerosos componentes dietéticos, lo cual influye en su disponibilidad. El nivel y fuente de proteína dietética son determinantes importantes de la disponibilidad del cinc; se ha visto que el hombre retiene más cinc cuando se alimenta con dieta rica en proteína que cuando lo hace con dieta baja en proteína (Greger y Snedeker, 1968). La adición de carne a dietas suministradas a ratas mejora la absorción del cinc frente a fuentes proteicas vegetales (Shah y Belonje, 1981).

Entre los factores que disminuyen y modifican la absorción de cinc podemos destacar el ácido fítico, compuesto de almacenamiento del fósforo en las semillas de plantas (fundamentalmente soja y trigo), que forma complejos insolubles cinc-fitado. El calcio también disminuye la disponibilidad mediante un mecanismo de formación del complejo más insoluble aún, cinc-calcio-fitado (Hazell,

1985).

El cinc también co-precipita con el fitato de calcio-magnesio (Wise, 1983).

La disponibilidad del cinc de la soja y el trigo puede ser mejorada al adicionar agentes quelantes apropiados, como la caseína (Edwards, 1966), extractos de hígado (Scott et al., 1963), cisteína (Nielsen, 1966; Snedeker y Greger, 1980), histidina (Nielsen, 1967) y EDTA (Vohra y Kratzer, 1964), a los que se une el cinc de forma preferente frente al fitato o a la fibra fraccionada, y de los cuales podrá liberarse más fácilmente para hacer posible su absorción posterior.

También, Dostreicher y Cousins (1985) demostraron la existencia de una competencia y/o inhibición de la absorción del cinc cuando existen altas concentraciones de cobre luminal en intestino aislado de rata. Experiencias animales diferentes también han demostrado la interferencia inhibitoria en la absorción del cinc que ejercen minerales como el hierro (hecho demostrado experimentalmente por Sandstrom et al. (1985), fundamentalmente en ayunas), calcio, selenio, molibdeno y mercurio (Hazell, 1985).

### 2.2.2. DISTRIBUCION

Se sabe que el máximo nivel plasmático de cinc se observa a las 2-4 h de la administración de cinc dietético (Cousins, 1982).

Una vez absorbido, el cinc total hemático se distribuye entre eritrocitos y suero en una proporción aproximada de 8:1 ó 9:1. En los hematíes, el ligando

principal de unión del cinc parece ser la anhidrasa carbónica ( Underwood, 1977). Algo de cinc puede estar unido a lugares determinados de la membrana eritrocítica, pudiendo estabilizarla ( Bettger y O'Dell, 1981). En los leucocitos el cinc parece estar asociado con la fosfatasa alcalina.

Por otro lado, el cinc plasmático, que es el metabólicamente activo, ( Richards y Cousins, 1976; Chesters, 1978; McCormick et al., 1981) está en alto porcentaje unido a proteínas y aminoácidos, con los que se transporta constituyendo distintas fracciones.

#### 2.2.2.1. Ligandos de unión.

Las moléculas a las que se une el cinc en plasma son:

\* Macromoléculas, principalmente la albúmina, que representa el ligando de unión fundamental al cinc ( Parisi y Valle, 1970; Chesters y Will, 1981) cuya unión es la más afectada durante la enfermedad aguda ( Falchuk, 1977). La alfa-macroglobulina es una proteína que contiene cinc y que constituye el ligando de unión del cinc en hígado ( Parisi y Valle, 1970). La transferrina puede ser un ligando, pero en menor grado que la albúmina, que es el ligando principal que juega un papel muy importante en el transporte e incluso en la absorción del cinc ( Smith y Cousins, 1980).

\* Micromoléculas, preferentemente aminoácidos, como la histidina y la cisteína ( Henkin, 1974 y 1979) que son ligandos de unión al cinc disponibles para transportarlo a todos los tejidos, incluyendo hígado, cerebro y glóbulos rojos.

También se ha demostrado la formación de

metalotionina en hígado, riñón e intestino, siendo una proteína citoplásmica caracterizada por tener gran cantidad de cisteína, con lo que se justifica su alta unión al cinc. Esta puede también jugar un papel importante en la absorción, depósito y detoxicación del cinc (Webb, 1972; Richards y Cousins, 1975a).

Las asociaciones del cinc a moléculas de bajo peso molecular pueden ser recogidas por células del cerebro o filtradas y nuevamente reabsorbidas por riñón (Yunice et al., 1978; Victory, 1981).

Estudios realizados con células de parenquima hepático de rata han demostrado que el cinc se acumula sólo en unión con aminoácidos y con la albúmina (Failla y Cousins, 1978), reforzándose el hecho de que la albúmina es el ligando funcional para el transporte del cinc entre intestino e hígado. El hígado acumula la fracción mayor del cinc total, y el metabolismo más rápido del cinc se observa en hígado, páncreas, riñones e hipófisis. La retención del cinc humano es generalmente de 10-40%, pero puede ser tan baja como un 1% y tan alta como un 90% en casos extremos (Sandstead, 1973).

El hueso y los hematíes acumulan cinc. Los estudios efectuados en ratas indican que los almacenamientos corporales de cinc no son fácilmente movilizados, de ahí que exista una dependencia anormal de un aporte exógeno y regular del elemento, en particular durante los períodos de crecimiento.

### 2.2.3.ELIMINACION

Aproximadamente el 10% del cinc total administrado se elimina a través del jugo pancreático durante los primeros días. Los estudios de balance del cinc no son indicadores válidos del metabolismo del elemento, ya que la excreción del cinc se produce casi totalmente por vía intestinal ( por heces. se excretan 1-2 mg/día). Además, los datos indicadores de una alta absorción pueden también ser interpretados como indicadores de una baja excreción, y viceversa ( Sandstead, 1973).

Se ha demostrado experimentalmente que cuando una dieta aportaba altas cantidades de proteína el cinc era ligero, pero significativamente incrementado en orina ( en hombre adulto), por lo que la absorción mineral aparente y el balance se modificaban ( Mahalko et al., 1983).

En condiciones normales, el cinc no varía apreciablemente a causa del contenido de la dieta, pero en condiciones patológicas, como en los estados de nefrosis, cirrosis hepática postalcohólica, porfiria hepática, albuminuria, inanición total e hipertensión, aumenta la excreción urinaria de cinc ( Underwood, 1977). En casos de deficiencia de cinc las concentraciones urinarias de cinc disminuyen a 0.1-0.15 mg de cinc/día ( Sandstead, 1978).

Las secreciones pancreáticas y biliares contienen cinc. Este complemento de cinc supone parte del cinc fecal endógeno ( Methfessel y Spencer, 1974).

El cinc se elimina principalmente a través de las

secreciones pancreáticas y gastrointestinales. La orina contiene alrededor de 0.5 mg/día, cantidad aparentemente independiente de la ingesta y del volumen de orina. El cinc urinario pasa a través de los glomérulos renales y una vez filtrado, se excreta principalmente unido a aminoácidos y a porfirinas (Tasman-Jones et al, 1978).

Sólo pequeñas cantidades son secretadas a la bilis, ciego y colon. La capacidad de excreción de cinc en riñones normales es limitada, quizás a causa de la unión de éste a la albúmina sérica (Li y Vallee, 1987).

En climas calurosos se pueden eliminar por diaforesis cantidades significantes de cinc, llegandose a perder 2 mg o más de cinc por día ( Prasad et al., 1963b ). Otras rutas secundarias de eliminación son pelo, detritos dérmicos, menstruación, semen, fluido prostático y leche (Li y Vallee, 1987).

## 2.3. BIOQUIMICA DEL CINC

### 2.3.1. Metaloenzimas del cinc.

Desde que el cinc se constituyó como elemento esencial de la dieta, la función molecular más ampliamente aceptada para este metal ha sido como constituyente de una gran variedad de sistemas metaloenzimáticos. Se ha demostrado que el cinc es un componente funcionalmente esencial de más de 200 enzimas diferentes ( Vallee y Galdes, 1984). Se ha identificado, por lo menos, una metaloenzima del cinc en cada una de las seis categorías mayores de enzimas, clasificadas de acuerdo a su función: oxidoreductasa, transferasa,

hidrolasa, liasa, isomerasa y ligasa. Este metal da integridad estructural a la proteína y/o participa directamente en la reacción, situándose en el centro catalítico. Estas enzimas son particularmente relevantes porque forman parte de funciones bioquímicas clave (Li y Vallee, 1987). Ejemplos de enzimas cinc-dependientes son las DNA y RNA nucleotidotransferasas, la fosfatasa alcalina y la anhidrasa carbónica (Dixon y Webb, 1979). Las funciones aparentemente divergentes del cinc como nutriente, particularmente para el crecimiento del tejido, formación del hueso, integridad de la piel, inmunidad y defensa generalizada, se atribuyen a los metaloenzimas del cinc asociados a estas funciones (Chesters y Will, 1978). Estos enzimas aportan la mayoría de los ligandos a los cuales se une el cinc en las células. Sin embargo, no ha sido claramente definida la variación exacta de estas asociaciones en función del nivel de cinc. Las afinidades de unión del cinc varían; de este modo, durante la administración de pequeñas cantidades de cinc en la dieta el cinc será retenido en los sitios que posean metaloproteínas de mayor afinidad, mientras que en lugares donde existan otros ligandos el cinc puede ser trasladado y utilizado para satisfacer otras necesidades celulares. Un ligando perderá cinc dependiendo de la geometría de los lugares de unión ocupados por los átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre (Li y Vallee, 1987). Roth y Kirchgessner (1980) encontraron en suero de rata una disminución de la fosfatasa alcalina del 25%, después de dos días de reducción del cinc dietético. La



superior a la descrita para las metaloproteínas.

Scrutton et al. (1971) determinaron el contenido en cinc de la RNA-polimerasa DNA-dependiente (2 átomogramos de cinc/mol de enzima) procedente de *E. coli*, y Slater et al. (1971) dedujeron que la DNA-polimerasa contenía de 2-4 átomo-gramo de cinc por mol de enzima, según la especie. Se ha demostrado (Lieberman y Ove, 1962; Terhune y Sandstead, 1972) que los organismos deficientes en cinc muestran una síntesis de ac. nucleicos irregular.

Wu y Wu (1987) revisaron las funciones del cinc afirmando que este elemento es crítico para la replicación, transcripción (la transcriptasa inversa posee cinc, según Auld et al., 1974) y translación. La privación de cinc en organismos eucariotas altera la estructura del DNA y de las RNA-polimerasas, así como también a otras proteínas reguladoras como las histonas, que juegan un papel muy importante en la expresión genética (estudios realizados en *E. gracilis*).

Recientes descubrimientos realizados por Castro (1987) establecieron los efectos de nutrientes específicos como el cinc, magnesio, etc, sobre la metafase cromosómica, revelando que sus deficiencias influyen mucho sobre la estructura cromosómica, causándole fragilidad e incluso ruptura. El estado nutricional interfiere con la estructura de la cromatina y con la expresión genética.

Así, Falchuk et al. (1976) determinaron que las polimerasas de DNA y RNA de los microorganismos eucariotas y procariotas son metaloenzimas del cinc, y es posible que sea

aplicable a mamíferos, ya que los rasgos prominentes de la deficiencia de cinc son las alteraciones en el crecimiento, en la síntesis proteica y en el metabolismo del DNA y el RNA.

El cinc es esencial para la síntesis proteica y para la síntesis de ácido nucleico, así como para procesos del desarrollo, división y diferenciación celular. El cinc también es necesario para la síntesis de polirribosomas, hecho demostrado por Weser et al. (1970) y forma parte del factor 1 de elongación de la síntesis proteica en hígado de rata (catalizando la unión de aminoacil-tRNA a los ribosomas).

Se ha demostrado que el cinc interviene en procesos neoplásicos, surgiendo la hipótesis de que las alteraciones producidas en enzimas dependientes del cinc pueden ser clave en la fisiopatología de las leucemias comprobándose que en los leucocitos leucémicos existe mayor contenido en cinc que en los normales, y este hecho podría facilitar la acción citotóxica del agente quelante utilizado (1,10 fenantrolina) sobre los leucocitos leucémicos y no sobre los normales (Vallee, 1976).

El cinc, también, se ha encontrado en las moléculas de DNA y de RNA (Wacker y Vallee, 1959), pudiendo ayudar al mantenimiento de la estructura. Se ha afirmado la función estabilizadora de membranas celulares y protectora contra deterioro peroxidativo del elemento cinc.

El cinc también se requiere para la actividad de la timidin-cinasa, enzima esencial en la síntesis de DNA y en la división celular (Lieberman et al., 1963; Duncan y

Dreosti, 1976). La reducción de actividad de este enzima durante una deficiencia en cinc, es uno de los procesos metabólicos más sensibilizados y rápidos, pudiendo ser, en último lugar, el responsable de la disminución del crecimiento, anorexia, etc., en sujetos cinc-deficientes (Prasad, 1976; Oberleas y Prasad, 1974).

En sistemas experimentales donde es posible controlar con precisión la influencia de nutrientes específicos como el cinc, se ha visto que el desarrollo y expresión de enfermedades autoinmunes y las inmunodeficiencias asociadas con la edad, pueden ser debidas a restricciones de esos nutrientes. La deficiencia dietética de cinc parece ser responsable, al menos en parte, de inmunodeficiencias que son regularmente asociadas a cánceres humanos, como los de epidermis en regiones de la cabeza y cuello (Hansen et al., 1982).

Además de los enzimas indicados, el cinc también aumenta las actividades de otras muchas, como la carnosinasa, histidin desaminasa, enolasa, dinucleotidopirofosfatasa, PEP-carboxilasa, piridoxalcinasa, etc. (Dixon y Webb, 1979).

También se ha observado en el cinc un papel activador de la enzima retineno-reductasa, necesaria para la visión (Underwood, 1971).

## 2.4.EL CINC EN LA NUTRICION

### 2.4.1.Fuentes alimentarias.

La fuente principal de cinc es la carne. La leche y sus derivados, así como los cereales son también recursos importantes en la aportación de este elemento, según muestra Spring et al.(1979).

La disponibilidad del cinc es mayor en alimentos de origen animal que en los de origen vegetal(O'Dell et al,1972) dependiendo, por tanto, del estatus económico de la población. Se ha demostrado que la administración y la biodisponibilidad del cinc se ven reducidas en dietas lacto-ovo-vegetarianas (Freeland-Graves et al., 1980; Harland y Petersen, 1978). La falta de cinc disponible puede ser un factor importante en la patogénesis de la malnutrición proteica-calórica donde las proteínas vegetales son la única fuente proteica (Oberleas y Prasad, 1969).

Haeflein y Rasmussen (1977) indicaron que también los pescados y mariscos (concretamente las ostras) son ricos en cinc. Las nueces también se consideran fuente importante. Los alimentos más carentes en cinc son las frutas y vegetales, y, principalmente, el café, té y bebidas carbonatadas (Haeflein y Rasmussen, 1977; Murphy et al., 1975). Se ha demostrado que a mayores refinamientos y tratamientos se reduce la cantidad de cinc presente en el alimento (Hazell, 1985).

## 2.4.2. Deficiencia de cinc.

### 2.4.2.1. Etiología.

La deficiencia de cinc es un síndrome clínico en el hombre que ocurre cuando el contenido de la dieta es bajo o poco disponible, a causa de un error genético hereditario (Acrodermatitis enterohepática), o se produce condicionada a distintos estados patológicos del individuo (Buxaderas y Farré, 1985).

Como hemos visto, la absorción del cinc puede verse impedida por numerosos factores y componentes dietéticos, como las cantidades de alimento ingerida y fitatos, la fibra, el calcio o fósforo que pueda contener la comida, etc. También interacciona con otros minerales, con la vitamina D, con proteínas y agentes quelantes como aminoácidos y ac. orgánicos (Hazell, 1985). Este hecho, así como una mala absorción intestinal, una nutrición parenteral total crónica o una ingesta dietética deficiente, podrían llevar a largo plazo y en condiciones fisiológicas, a una deficiencia de cinc en el organismo. Van Campen y House (1974) indicaron que una causa posible de la deficiencia de cinc es la deplección proteica o la ingesta de dietas bajas en proteínas.

Partiendo de que el cinc es un componente integral de varios metaloenzimas y de que puede activar a una gran variedad de enzimas, parece lógico afirmar que el síndrome de la deficiencia de cinc es debido a una disminución en la actividad de los enzimas que poseen cinc.

En los enfermos renales se ha observado la

aparición de deficiencia de cinc por proteinuria y falta de reabsorción tubular. Así, en pacientes sometidos a diálisis se produce impotencia (Prasad, 1979).

También, en situaciones en las que se padece esteatorrea y otros trastornos gastrointestinales, la presencia de un medio alcalino favorece que el cinc forme complejos insolubles con grasas y con fosfatos, por lo que la mala absorción de grasas produce un aumento en las pérdidas de cinc por defecación. En la inflamación intestinal disminuye el nivel plasmático de cinc, seguramente por exudación de grandes cantidades de complejos proteína-cinc en el lumen intestinal (Prasad, 1979).

También se ha observado en casos de psoriasis, que la formación masiva de nuevas células epiteliales puede causar deficiencia condicionada de cinc. La piel contiene el 20% del cinc corporal, por lo que la pérdida de gran número de células epiteliales aumenta las necesidades corporales de cinc (Prasad, 1979).

Igualmente, pacientes que padecen de diabetes mellitus sufren un aumento en las pérdidas de cinc por orina, disminuyendo los niveles de cinc en los islotes de Langerhans (Gerhard, 1957).

Las concentraciones séricas de cinc están disminuidas por debajo de sus valores normales en casos de infecciones agudas y crónicas, tales como bronquitis, neumonía, erisipela y pielonefritis (Pekarek, 1972), en infarto de miocardio, en leucemias aguda y crónica linfática y mielógena (esto último, relacionado con la

disminución en la actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria), así como en la enfermedad de Hodgking.

Otro factor que influye en el metabolismo del cinc es el alcoholismo. Así, Mc.Clain y Su (1983), demostraron que una ingesta excesiva de alcohol altera la absorción del cinc y aumenta su excreción por vía urinaria, pudiendo, por consiguiente, causar deficiencia en dicho elemento. Das et al.(1984) observaron que el aclaramiento de alcohol en la sangre se alteraba en ratas sometidas a una deficiencia de cinc severa. Esto está relacionado con la disminución de actividad en la alcohol deshidrogenasa hepática ( enzima cinc- dependiente).

Milne et al.(1987), durante los estudios realizados a un grupo de mujeres postmenopáusicas alcohólicas de 50- 63 años, observaron que el cinc y la actividad de los enzimas del cinc en tejidos, pueden ser disminuidos antes de observarse cambios en los niveles circulantes del metal. Los índices funcionales de la bioquímica del cinc, como el metabolismo del etanol, pueden ser indicadores más sensibles de los niveles de cinc en el organismo, que el propio cinc circulante.

Flynn et al. (1981) dedujeron la existencia de una relación inversa entre la concentración del cinc plasmático materno y la expresión del síndrome alcohólico fetal (FAS) en humanos.

Assadi y Ziai (1986) encontraron bajos niveles plasmáticos de cinc e hipercincuria en niños afectados de dicho síndrome. También se sabe que una deficiencia de cinc

en la madre puede causar un desarrollo anormal en el niño. (Keen y Hurley, 1987). Debido a las características similares entre el FAS y la teratogenicidad causada por la deficiencia de cinc, se ha sugerido que un mecanismo esencial del FAS es una deficiencia de cinc fetal etanol-inducida (Zidenberg-Cherr et al., 1988a; Cavdar, 1983).

Zidenberg-Cherr (1988b) han confirmado la hipótesis de que la consumición de etanol durante la gestación produce una alteración en la transferencia materno-fetal del cinc (estudios realizados en ratas en el 14 día de la gestación).

La cirrosis hepática cursa con una alteración en el metabolismo del cinc, presentándose un contenido bajo de cinc sérico y hepático e hipercincuria. El alcohol también produce hipercincuria por si mismo por efecto directo sobre los túbulos renales. Se considera que algunas de las manifestaciones clínicas que se presentan en esta enfermedad, pueden estar relacionadas con un efecto secundario de la deficiencia de cinc (Prasad, 1979; Sandstead et al., 1979).

La acrodermatitis enterohéptica desemboca también en una deficiencia marcada de cinc, ya que se produce como consecuencia de un síndrome de mala absorción del cinc, siendo hereditario y de carácter recesivo autosómico (Lombeck et al., 1974). La terapia consiste en la administración de di-iodohidroxiquinolona, que compleja al cinc y lo hace disponible para absorberse (Stamp, 1978).

También se producen deficiencias como consecuencia de una nutrición parenteral crónica, así como en



enfermos postquirúrgicos, que fácilmente desarrollan deficiencia, alterándoseles la cicatrización de heridas (Li y Vallee, 1987); en situaciones de anemias hemolíticas crónicas, en las que se produce una hipercincuria por hemolisis o defecto en la reabsorción tubular de cinc (relacionado con la anemia perniciosa) (Prasad et al., 1975); en casos de artritis reumatoide; en enfermedades que cursen con inflamación intestinal; con el empleo de contraceptivos; durante el embarazo. Esta deficiencia puede ser también provocada por la unión del cinc a agentes quelantes como la penicilamina y la histidina (Prasad, 1979).

Se ha observado un rápido comienzo de los síntomas cuando el animal experimental recibe una dieta deficiente en cinc, y una rápida recuperación al reponer dicho elemento.

#### 2.4.2.2. Efectos.

La deficiencia de cinc ha sido demostrada en ratones, ratas, cerdos, cobayas, pájaros, ovejas, monos, vacas, cabras, así como en hombre (Underwood, 1971). Los síntomas más característicos de este síndrome son una pérdida del apetito, un retardo o cese del crecimiento, lesiones en la piel y apéndices cutáneos, e irregularidades en el desarrollo y función del aparato reproductor.

El retardo del crecimiento es un signo inicial de la deficiencia de cinc, y ha sido observado en estudios con especies animales variadas, incluyendo el hombre (Sandstead, 1973). La síntesis del DNA se inhibe (Chesters, 1974), y la actividad de la timidin-cinasa, que es necesaria principalmente para la polimerización del DNA y la

división celular, es alterada con la deficiencia de cinc (Oberleans y Prasad, 1969).

Adicionalmente, la fosfatasa alcalina (Kirchgessner et al., 1976) pierde actividad, y, al ser un elemento esencial en el crecimiento del esqueleto, influye igualmente en el retardo del crecimiento, como también se ejerce un efecto negativo como consecuencia de dicha deficiencia, sobre el sentido del gusto, incidiendo, por tanto, en el apetito, produciéndose anorexia e hipogeusia. Todo esto ha sido experimentalmente demostrado en hombre (Hambidge et al., 1972; Atkin-Thor et al., 1978).

Henkin et al. (1975) identificó una proteína que contiene cinc en la saliva procedente de la parótida, que puede tener una función en el crecimiento y nutrición de las papilas gustativas y/o las de la mucosa oral.

En ratas deficientes en cinc se ha demostrado una hipoplasia de las glándulas de coagulación y prostática, así como hipospermia en las vesículas seminales, hiperuricemia, hiperqueratinización de la epidermis y paraqueratosis de esófago (Li y Vallee, 1987), esto último relacionado con un metabolismo anormal del azufre y del mucopolisacárido. También se ha visto la aparición de malformaciones congénitas (Hurley y Mutch, 1973).

La deficiencia de cinc acompañada con la de calcio incrementa, mediante la resorción ósea, la disponibilidad de las reservas esqueléticas de cinc que no se movilizan con facilidad (Li y Vallee, 1987).

En hombre, se ha demostrado que la deficiencia

deficiente y otro de ingesta limitada, para prevenir una reducción severa en la ingesta de comida y la pérdida de peso consiguiente, demostraron que, teniendo en cuenta que la disminución de ingesta de alimento en las ratas deficientes se producía sólo durante la 4ª semana, la reducción en el HDL-colesterol en las ratas cinc-deficientes no estaba asociado con la disminución de ingesta y que el nivel de HDL-colesterol estaba estrechamente relacionado con el nivel sérico de cinc. Las disminuciones en el colesterol sérico total y en el HDL-colesterol en las ratas deficientes se observaron claramente a la 2ª semana, mientras que los niveles de colesterol en suero y de HDL no se afectaron en las ratas alimentadas de forma limitada a la 2ª y 4ª semana.

Estos mismos investigadores (1987) confirmaron los hechos con datos obtenidos de ratas deficientes en cinc, ratas de ingesta limitada, con ratas controles alimentadas "ad libitum", mostrándose alteraciones significativas en la composición lipídica y apolipoproteica de HDL causadas por la deficiencia de cinc, y no deducibles de la baja ingesta de comida.

Así, en 1988 demostraron que con la deficiencia de cinc se producían descensos marcados en los contenidos de apolipoproteínas E y C de la HDL, y aumentaba en (apo) A-1. No se observaron aberraciones morfológicas aparentes en las partículas de HDL, pero los cambios anteriores pueden influir significativamente en el transporte y metabolismo del colesterol, y podría ser la explicación de la alteración producida en la homeostasis del colesterol con

la deficiencia de cinc.

En lo referente al hueso, Soares et al. (1987) intentaron determinar una posible relación entre el nivel dietético de cinc y el valor de turnover de hueso. Los resultados mostraron que la forma de vitamina D3 afectaba la toma de cinc por el fémur. Las concentraciones de cinc del hueso fueron consistentemente mayores cuando la fuente del esteroide de vitamina D3 fué la 1,25(OH)2D3 en vez del colecalciferol. El nivel alto, pero no tóxico, de cinc dietético puede ser un factor adicional que realce la pérdida de hueso cuando la ingesta de calcio es baja. El metabolito la vitamina D3, el 1, 25(OH)2D3, tuvo un efecto inhibitorio marcado sobre la resorción ósea y parece aumentar la acumulación de cinc y calcio en hueso de ratas hembras adultas jóvenes.

Se tienen datos disponibles que indican que existe un incremento progresivo en la concentración de cinc óseo con la edad (Aitken, 1976) y que la síntesis de la matriz de colágeno del tejido esquelético depende del mantenimiento de un nivel adecuado de cinc dietético (Halsted et al., 1974). Calhoun et al. (1974) y Yamaguchi (1981) observaron deformaciones óseas en ratas jóvenes cinc-deficientes.

Algunos investigadores han observado que la movilización del cinc en el hueso puede pasar a ser disponible para el metabolismo general (Hurley y Swenerton, 1971; Brown et al., 1978), mientras otros autores han indicado que el cinc óseo mencionado no era suficiente para satisfacer

las demandas metabólicas durante la deficiencia de cinc en las ratas ( Hurley y Swenerton, 1971; Murray et al., 1981).

También es bien sabido que el calcio y el cinc son antagonistas, demostrándose que durante la deficiencia de calcio había aumentado la deposición de cinc en el hueso ( Halstead et al., 1974), aunque otros, sin embargo, afirmaron que en deficiencia de cinc no existía resorción ósea en animales normales o deficientes en calcio ( Murray et al., 1981).

Además, después de una fractura se ha observado una disminución significativa en la concentración de cinc (Milachowski et al., 1980) y no había cambios en los niveles séricos de cinc. Sin embargo, otros autores informan

( Orhy et al., 1980), que el tejido esquelético de ratas alimentadas con dietas bajas en cinc y ácidos grasos esenciales se desmineralizaba, mientras que en las ratas alimentadas con una dieta deficiente en cada uno de esos nutrientes fué parcialmente mineralizado, sugiriéndose un papel sobre la calcificación en ambos. Por tanto, no está clara la importancia que tiene la deposición del cinc en el hueso sobre el metabolismo del tejido esquelético.

Según Wada y King (1986), durante un período en el que se administraban bajas cantidades de cinc a jóvenes, se observó que la tiroxina libre (T4) disminuía significativamente.

Se ha visto que existe una relación entre el cinc y la insulina, el glucagón, la corticotropina, etc. Parece que el cinc es necesario para la esteroidogénesis

composición dietética, disminuyendo la ingesta energética, que estará asociada con una ingesta también reducida de otros macro y micronutrientes (menores a los recomendados para el cinc).

La absorción del cinc en humanos, empleando isótopos, es menos eficiente en la vejez que en los individuos jóvenes (Aamodt et al., 1981; Turnlund et al., 1984). Experiencias in vitro han demostrado que los fibroblastos humanos (Sugarman y Munro, 1980) y los adipocitos de ratas (Sugarman y Munro, 1980) tienen menor facilidad para acumular cinc conforme avanza la edad.

Una ingesta marginal combinada con una absorción y acumulación celular reducidas, sumado además a un estado esencial de enfermedad, pueden ser suficientes para desencadenar una deficiencia secundaria de cinc en las personas de edad avanzada (Bunker et al., 1987).

Está claro que la deficiencia de cinc altera marcadamente la inmunidad celular (Fraker et al., 1977; Allen et al., 1981). Sin embargo no está bien definida la relación entre una deficiencia moderada de cinc y la inmunidad celular. Duchateau et al. (1981) y Wagner et al. (1983) informaron sobre los efectos beneficiosos de la suplementación del cinc sobre la inmunidad celular en las personas de edad avanzada, pero, en estos estudios, la información acerca de la nutrición del cinc se limitaban a medidas de cinc dietético, plasmático y de pelo (Wagner et al., 1983) o no estaba descrito (Duchateau et al., 1981).

Allen et al. (1985) han encontrado que los bajos

niveles de cinc sérico y una alta excreción de cinc urinario en pacientes con cáncer de pulmón estaban asociados de forma significativa con una depresión en la respuesta de la fitohemaglutinina de la célula T. Esta respuesta se normalizaba después de 6 semanas de suplemento de cinc oral. Sin embargo, no está claro si este resultado era debido a la corrección de una deficiencia de cinc suave o era un efecto farmacológico inmunoestimulante producido por las altas dosis de cinc, y si los resultados serían comparables en ausencia de cáncer de pulmón.

Bogden et al. (1987) dedujeron, mediante estudios realizados a 100 individuos de edad avanzada, que los bajos niveles de cinc dietético, y posiblemente bajos niveles en células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, deprimían la DDH y las respuestas mitógenas, y se encontró que existían relaciones importantes entre la concentración de cinc plasmático y celular, y las funciones inmunes, sugiriendo la posibilidad de que la suplementación de cinc puede estimular las funciones inmunes en individuos de edad avanzada.

#### 2.4.3. Requerimientos.

En 1974 la Academia Nacional de las ciencias publicó por primera vez las pautas dietéticas recomendadas (RDA) para el cinc. Dicha recomendación se basó en datos recogidos sobre el radioisótopo y balance del cinc. Estos datos demostraron que el turnover del metal era 6 mg/día aproximadamente para adultos. Las pérdidas diarias obligatorias a partir de una ingesta dietaria sin cinc fueron

de 2mg/día. Partiendo de que el 40% del cinc dietético es biológicamente disponible, la ingesta de cinc recomendada para adultos estaría sobre los 5-15mg/día.

Así, los requerimientos de cinc, según el "Food and Nutrition Board" (1974) son de 15 mg/día para hombre y mujer adultos ; 20 mg/día en mujeres embarazadas ; 25 mg/día en mujeres lactantes ; 10 mg/día a los 10 años de edad ; 3 mg/día en los primeros 6 meses de vida, y 5 mg/día a los menores de un año.

Existen variaciones considerables en la absorción y utilización del cinc dietario de un individuo a otro, tanto debido a su estado de salud general como a una enfermedad específica, así como también a los componentes dietéticos que alteran la absorción del cinc. Además, la afirmación de que el 40% del cinc dietético ingerido sea absorbido es arbitraria, por lo que el valor de 15mg/día de RDA no puede ser aplicable a todas las condiciones dietéticas.

Para una buena evaluación de los requerimientos diarios de cinc es necesario un estudio del balance a largo plazo. Así, se demostró, mediante la administración de 7 menús diarios a 5 voluntarios masculinos en diversos estados de salud, que, através de una selección cuidadosa de alimentos es posible tener una dieta variada con bajos niveles de cinc y, por tanto, causar a largo plazo una deficiencia de dicho elemento ( Rabbani et al.,1987).

En 1974 no se realizaron recomendaciones en cinc atendiendo a las personas de edad avanzada, así como tampoco



lo hizo la Academia Nacional de las Ciencias en 1980. Sin embargo, fueron Reis et al. (1988) quienes estudiaron el metabolismo del cinc en ratón hembra adulto variando la edad y el estado reproductivo. Se realizaron inyecciones intraperitoneales del isótopo y se midieron los turnover del cuerpo total y de los tejidos. La vida media biológica del Zn en cuerpo entero para hembras preñadas fué del 129% respecto a las no preñadas y no lactantes de edad similar. De forma contraria, la vida media del cinc fué menor para las lactantes y para las de edad avanzada que para las preñadas, las no preñadas y las no lactantes. La retención de Zn fué generalmente menor en todos los tejidos de lactantes y preñadas que en el resto, excepto en cerebro y tibia. En las hembras de edad avanzada la actividad específica a los 20 días después de la inyección no difirió de la de las no preñadas y no lactantes para ningún tejido, excepto el hueso. Mientras la actividad específica de la tibia aumentó durante la preñez y la lactancia, fué menor en las de edad avanzada que en las no preñadas y no lactantes. El incremento del contenido en cinc del órgano resultó de cambios en la concentración de cinc y/o

en la masa del órgano, que se basó en una mayor ingesta de alimento. Además, la mayor ingesta en estos grupos que en las hembras adultas jóvenes contribuyó al mayor turnover de Zn tisular. Las diferencias en las concentraciones de Cu, Ca y Mg también se observaron para algunos tejidos; la significancia de estas diferencias y su relación con el metabolismo del cinc no están claras.

#### 2.4.4.Toxicidad.

A pesar de que el cinc es relativamente atóxico en comparación con el cobre, plomo, mercurio y arsénico, puede causar toxicidad por dos caminos :

-Por inhalación de gases de óxido de cinc en elevadas concentraciones (instalaciones industriales,etc) causando un proceso agudo de corta duración caracterizado por escalofríos, fiebre, tos, salivación, cefaleas, leucocitosis e infiltrados pulmonares. La exposición constante causa tolerancia, pero la intermitente causa recidiva de la enfermedad.

-Por ingestión del cinc, causando un envenenamiento que puede deberse a la ingesta de alimentos que han sido almacenados en depósitos galvanizados. Los signos y síntomas de toxicidad son náuseas, vómitos, calambres abdominales, diarrea y fiebre. En animales de experimentación, la alimentación con dosis masivas de cinc causa anemia, retrasos del crecimiento y, eventualmente, la muerte (Li y Vallee, 1987).

Se ha visto el importante papel que juega la metalotionina en detoxificación de metales pesados, como el cinc (Durham y Palmiter,1981; Karin, 1985). La síntesis de esta proteína está inducida por el cinc, además de otras sustancias.

Mc.Cormic (1984) sugirió que la respuesta del hígado y páncreas al cinc en pollos, depende de la ruta de administración del metal.

Fleet et al.(1988) demostraron, mediante

estudios con pollos, que la acumulación de metalotionina por el tejido está marcadamente influida por la ruta de administración del cinc. La administración intraperitoneal de cinc produjo una mayor acumulación de metalotionina hepática (en relación a la metalotionina pancreática) que la administración intravenosa u oral. Esto demuestra la importancia de la ruta de administración del cinc sobre el papel de la metalotionina en la homeostasis de dicho metal.

## 2.5.RELACION CINCO-MAGNESIO

El primer informe existente sobre el efecto de la deficiencia de magnesio sobre el metabolismo del cinc es descrito por Hurley et al. (1976), que estudiaron la posible interacción del Mg con otros elementos minerales, como el cinc, en tejidos maternos y fetales de ratas alimentadas con una dieta deficiente en Mg ( 2,5 mg/100 g dieta) durante la gestación, comparando los resultados frente a dos grupos experimentales de animales alimentados con dietas no carentes en Mg: una dieta control purificada ( 40 mg Mg/100 g dieta), y una dieta "stock" control ( 22 mg Mg/100 g dieta). Un interesante e inesperado resultado fué el bajo contenido en cinc de los fetos procedentes de los grupos deficientes en Mg (Tabla 1). La deficiencia de Zn mostró producir extensas malformaciones congénitas en ratas ( Hurley y Swenerton, 1966), pudiéndose especular la idea de que las malformaciones encontradas en fetos procedentes de ratas deficientes en Mg podrían deberse, en último término, a un suplemento limitado de cinc. El nivel de cinc del plasma materno, sin embargo, no

disminuyó por la deficiencia de Mg. Quizás el bajo nivel de cinc fetal observado anteriormente se debió a una

transferencia anormal de dicho elemento através de la placenta.

Dancis et al. (1971) observaron que la placenta de ratas deficientes en Mg contenía sobre dos veces más calcio que la normal; es posible que tal calcificación pudiera interferir con los procesos de transporte placentario.

Tabla 1

Dieta	Fetos(n)	Mg		Zn	
		mg/feto	mg/gceniza	g/feto	mg/gceniza
stock control	7	0.94	11.44	109.0	1.33
control purif. (40mgMg/100g)	8	0.90	11.18	97.1	1.18
Mg-defic. (5mgMg/100g)	10	0.61	8.39	93.7	1.27
Mg-defic. (2.5mgMg/100g)	7	0.39	5.89	61.79	0.93
Mg-suplem. (200mgMg/100g)	8	0.91	10.98	102.0	1.21

Por otra parte, Erdman et al. (1983) investigaron el efecto de un exceso de Mg sobre la biodisponibilidad del Zn y, mediante la técnica de digestión in vitro, demostraron que el Mg, así como el Ca, reducían la solubilidad del Zn en presencia de fitato.

También se ha observado (Mondilovic et al., 1975; Forbes et al., 1984) que en ausencia de fitato, el Zn de la

tibia disminuía en ratas que recibían un nivel elevado de Ca, sugiriéndose la idea de que el Ca por sí mismo reduce la disponibilidad del Zn para la deposición en hueso. Una adición de fitato deprimía el contenido de Zn de hueso a todos los niveles de Ca, indicando que la deposición de Zn en hueso es un criterio más sensible de la biodisponibilidad del Zn de lo que lo es la ganancia de peso. Esto se dedujo de un estudio realizado con ratas jóvenes alimentadas con dietas que contenían 12 mg Zn/Kg, y niveles variados de fitato sódico, por períodos de 21 días (alimentadas "ad libitum"). En la experiencia 1 los niveles de Ca eran : 0.3, 0.5, 0.8 y 1% y la proporción molar fitato:Zn variaba entre 0 y 50. En la experiencia 2 el Ca se mantuvo al 0.3 % y los niveles de Mg fueron : 0.07, 0.22 y 0.37 % , y la proporción molar fitato:Zn fué de 0.10, 20 y 30 a cada nivel de Mg. El mejor criterio de respuesta fué el aumento de peso corporal y la acumulación de Zn en la tibia. La ganancia de peso no se modificó a distintos niveles de Ca en ausencia de fitato o a niveles de 0.3 %, mientras que aumentando el fitato o el Ca en presencia de fitato disminuyó progresivamente. Las adiciones de Mg y fitato no afectaron a la ganancia de peso. El nivel de Zn de la tibia tendía a bajar a causa del Mg y fitato, pero estos efectos eran significativos a los mayores niveles de éstos combinados.

### 3.- MATERIAL Y METODOS

### 3.MATERIAL Y METODOS

#### 3.1.Diseño experimental.

Para estudiar la evolución de la deficiencia de Mg en la rata, hemos partido de 120 ratas de la raza Wistar, con un peso comprendido entre 180 y 200 gramos, a las que se les suministró una dieta semisintética deficiente en Mg (tabla 1) durante 10 semanas.

Desde el comienzo del período experimental se fueron sacrificando 10 ratas, 5 machos y 5 hembras, cada 7 días, obteniéndose a partir de ellas muestras de sangre, vísceras y tejidos desde la primera experiencia, en la que las ratas llevaban una semana de deficiencia, hasta la última, en la que llevaban 10 semanas.

Se llevó a cabo una experiencia control con 10 animales (5 machos y 5 hembras) a los que se les suministró una dieta no deficiente en Mg (tabla 2).

Se siguió el siguiente diseño experimental:

- Experiencia K: Lote control constituido por 10 ratas raza Wistar (5 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 10 días de haberseles suministrado una dieta control.
- Experiencia A: 10 ratas (5 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 7 días de la deficiencia en Mg.
- Experiencia B: 10 ratas (5 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 14 días de la deficiencia en Mg.
- Experiencia C: 10 ratas (5 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 21 días de la deficiencia en Mg.

- Experiencia D: 10 ratas (5 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 28 días de la deficiencia en Mg.
- Experiencia E: 8 ratas (3 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 35 días de la deficiencia en Mg.
- Experiencia F: 9 ratas (4 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 42 días de la deficiencia en Mg.
- Experiencia G: 9 ratas (4 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 49 días de la deficiencia en Mg.
- Experiencia H: 8 ratas (4 machos y 4 hembras) sacrificadas a los 56 días de la deficiencia en Mg.
- Experiencia I: 9 ratas (4 machos y 5 hembras) sacrificadas a los 63 días de la deficiencia en Mg.
- Experiencia J: 11 ratas (4 machos y 7 hembras) sacrificadas a los 70 días de deficiencia en Mg.

En todas las experiencias se han utilizado grupos de 10 animales, excepto en la experiencia J en donde se partió de 20 animales. El número final de ratas disminuyó como consecuencia de la mortalidad, quedando reflejado en la tabla anterior.

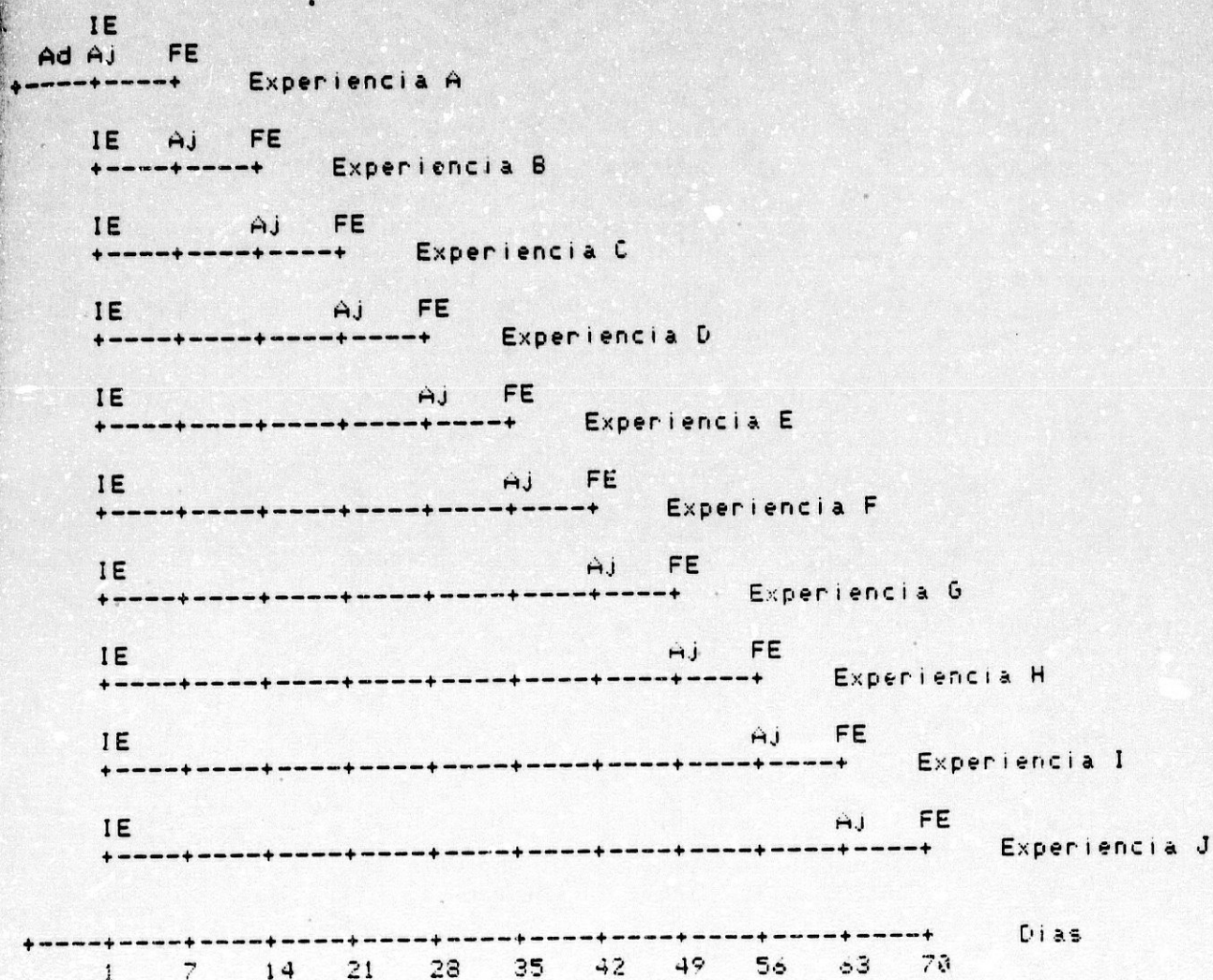
Las ratas se alojan en jaulas individuales 10 días antes de ser sacrificadas.

Las jaulas están situadas en habitación aireada y termorregulada (21°C) con fotoperíodo controlado de 12h.

En los 3 primeros días se pretende que la rata se adapte al medio. En los 7 días siguientes son recogidas la orina y las heces para un posterior análisis, controlándose la ingesta y el peso. Al séptimo día se sacrifican los animales por decapitación, desangrándose en su



## CRONOLOGIA



Ad = Adaptación a la dieta.      IE = Inicio del Periodo Experimental.

AJ = Adaptación a la jaula.      FE = Fin del Periodo Experimental.

AJ-FE = Periodo en el que se controlan ingesta y excrección fecal y urinaria.

totalidad. El volumen de sangre obtenido se centrifuga y el plasma se conserva congelado (-30° C) hasta someterlo a posteriores análisis.

Previamente se recoge en crisoles una alícuota de sangre para análisis del mineral en sangre total. Posteriormente se separan riñones, los dos fémur y los dos músculos Longissimus dorsi, congelándose en nitrógeno líquido.

### 3.2. Dietas utilizadas.

Los animales ingieren "ad libitum" agua bidestilada y una dieta semisintética que, dependiendo de si es lote control o experimental, la composición es la siguiente:

Proteína.....	14%
Grasa.....	4%
C.Mineral.....	4% *
C.Vitamínico.....	1% **
Fibra.....	8%
Azúcar.....	33.7%
Almidón.....	33.7%
Colina: 2 g/Kg dieta	

\* El corrector mineral utilizado tiene la siguiente composición:

	Tabla 1	Tabla 2
	Dieta control (g)	Dieta experimental (g)
IK	0.021	0.021
SO4Cu.5H2O	2.472	2.472
FNa	0.243	0.243
SO4Fe.7H2O	19.904	19.904
ClNa	90.630	90.630
CO3Mg	76.978	
SO4Mg.7H2O	225.000	
PO4H2Ca	680.000	680
PO4H2K	820.000	820
CO3Ca	1000.000	1000
CO3Zn	7.800	7.8
CO3HK	610.3430	610.343
CrO4Na2	0.1100	0.110
SeO3Na2.5H2O	0.0443	0.0443
PO4H2Na.2H2O	294.4500	294.4500
SO4Mn.H2O	4.4772	4.4772

\*\* El corrector vitamínico utilizado tiene la siguiente composición:

	Gramos
ClH- de Tiamina	0.6
Riboflavina	0.6
ClH- de Piridoxina	0.7

	Gramos	UI
Pantotenato cálcico.....	1.6	
Ac.Fólico.....	0.2	
Nicotinamida.....	3	
Biotina.....	0.02	
Cianocobalamina.....	0.001	
Vitamina K (Menadiona).....	0.005	
Vitamina A (Acetato de Retinol).....	4000	
Vitamina D3 (Calciferol).....	1000	
Vitamina E (Tocoferoles).....	0.1	50
Sacarosa c.s.p.....	1000	

### 3.3. Indices biológicos.

La metódica utilizada en el cálculo de los diferentes índices empleados es la siguiente:

Coficiente de Digestibilidad Aparente

$$C.D.A. = \frac{I - F}{I} \cdot 100$$

$$\text{Balance} = I - (F + U)$$

Las siglas utilizadas en estas fórmulas son las indicadas por FAO / OMS (1966):

I = Ingerido    F = Excrección fecal    U = Excrección urinaria.

### 3.4. Técnicas analíticas.

Los métodos analíticos utilizados son:

a) **Materia seca** : determinada como la parte de sustancia que no desaparece al someter la muestra a una temperatura de  $105 \pm 2^\circ\text{C}$ , hasta que alcance un peso constante.

b) **Proteína bruta** : calculada a partir de los dos datos obtenidos en la determinación de nitrógeno por el método de KJELDAHL y empleo del factor 6,25. Como agente catalizador se utiliza un comprimido de 5 gramos de la mezcla siguiente: 100 partes de sulfato potásico, 6 partes de sulfato de cobre y 1 parte de selenio.

c) **Materias extractivas al éter** : se hace uso de una batería de extracción con éter etílico y se analizan aproximadamente 3 gramos de muestra desecada a baja temperatura y finamente dividida.

d) **Minerales totales** : se obtienen por calcinación de 1 ó 2 gramos de muestra en horno a  $450^\circ\text{C}$ . Si la calcinación es incompleta, se humedece el residuo con solución de nitrato amónico o agua oxigenada y, tras su desecación se vuelve a calcinar a  $450^\circ\text{C}$ .

e) **Materias extractivas libres de nitrógeno** : se calculan por diferencia entre la suma de los contenidos porcentuales de agua, proteína bruta, materias extractivas al éter, fibra bruta y minerales, y 100. Esta fracción incluye carbohidratos solubles tales, como el almidón, azúcares, hemicelulosas y pentosanas, junto a otras sustancias de índole

diversa, tales como ácidos orgánicos, materias hidrosolubles, etc., presentes en muy pequeñas cantidades. También contiene cantidades variables de lignina, que, a diferencia de los otros componentes, carece de valor nutritivo.

f) Cinc : el cinc de la dieta, heces, orina, fémur, Longissimus dorsi, riñón y sangre total, se realiza por espectrofotometría de absorción atómica, utilizando un espectrofotómetro PYE UNICAM mod. SP 90A, a partir de una muestra adecuada, previamente mineralizada por vía seca (calcinación a 450° C). El residuo obtenido en la calcinación se extrae con solución de ácido clorhídrico 5N y se lleva a un volumen determinado, fotometrándose comparativamente frente a una serie de patrones.

El cinc plasmático se determina igualmente por espectrofotometría de absorción atómica.

### 3.5. Tratamiento estadístico.

Los resultados experimentales obtenidos se han tratado estadísticamente mediante el test de la "t" de student.

#### 4.- RESULTADOS

#### 4.RESULTADOS.

##### 4.1.Resultados Analíticos.

4.1.1.Composición porcentual en sustancia seca de la dieta control.

Nitrógeno.....	2.26
Proteína(Caseína+5%DL-Metionina).....	14.12
Grasa (aceite de oliva).....	3.95
Humedad.....	6.15
Cenizas.....	3.90
Ca.....	0.60
P.....	0.43
Mg.....	0.045
Zn.....	0.0054
M.E.L.N.*.....	63.88

4.1.2.Composición porcentual en sustancia seca de la dieta deficiente en Mg.

Nitrógeno.....	2.30
Proteína(caseína+5%DL-Metionina).....	14.38
Grasa (aceite de oliva).....	3.93
Humedad.....	6.20
Cenizas.....	3.95
Ca.....	0.62
P.....	0.44
Mg.....	0.020
Zn.....	0.0053
M.E.L.N.*.....	63.54

\* = Materia extractiva libre de nitrógeno.



## 4.2.Resultados Experimentales.

### 4.2.1.Ingesta y cambios ponderales.(Tabla I)

El incremento de peso de los machos es significativamente superior al de las hembras en los animales control.

Durante las primeras cuatro semanas experimentales las hembras presentan una ganancia de peso significativamente inferior al de los machos, desapareciendo a partir de la quinta semana las diferencias entre sexos.

Desde que los animales empiezan a ingerir la dieta deficiente, el incremento de peso disminuye significativamente en ambos sexos. Tanto en las hembras como en los machos a partir de la quinta semana se produce una pérdida de peso que se mantiene prácticamente en el resto del período experimental.

En las hembras y machos control la ingesta de alimento expresada en gramos de sustancia seca es similar.

Desde que los animales comienzan a ingerir la dieta deficiente en Mg se observan fluctuaciones en el nivel de ingesta de los machos. En las hembras sin embargo, no se observan globalmente estas variaciones.

A partir de la quinta semana de suministrar la dieta experimental se observa que en ambos sexos disminuye significativamente los gramos de sustancia seca ingerida. Hasta los 56 días de deficiencia la ingesta en los machos es superior a las hembras, pero a partir de esa fecha las diferencias se invierten.

TABLA I

INGESTA Y CAMBIOS PONDERALES

Exp	Peso inicial g/rata	Peso final g/rata	Peso medio g/rata	Δ peso/día g/rata	S.S. ingerida g/rata/día
K	179.0+4.15	191.2+4.68	185.1+4.28	1.74+0.31	15.5+0.64
	197.2+6.82	223.8+7.15a4	210.5+5.66a3	3.79+0.56a3	16.0+0.42
A	210.4+3.01b4	214.4+3.30b3	212.4+2.97b4	0.59+0.30b2	18.3+0.90b1
	205.6+4.19	225.9+5.06	215.5+4.32	2.80+0.48a4	18.8+0.87b1
B	186.8+6.85	188.4+9.71	187.6+8.27	0.23+0.42b2	12.1+1.24b2
	200.7+3.28	214.0+2.68a1	207.3+2.95a1	1.90+0.12b2a1	14.1+0.13b4
C	201.5+5.35b3	208.3+3.89b3	205.0+4.07b3	0.97+0.66	15.7+1.08
	234.5+4.20a4b4	248.6+3.05a4b4	241.5+3.52a4b4	2.01+0.31a1b3	18.3+0.55a1b3
D	228.4+3.35b4	231.0+2.81b4	229.7+2.99b4	0.23+0.09b4	16.6+0.12
	235.1+11.3b2	242.2+11.5b2	238.7+11.3b3	1.01+0.29a2b4	18.8+0.51a4b4
E	183.6+3.48	180.6+2.94	182.1+3.09	-0.43+0.27b4	10.5+0.52b4
	213.1+6.16a4	200.0+2.89a3	201.6+2.19a3	-0.44+0.22b4	12.5+0.45a2b4
F	186.6+10.4	179.8+7.6	186.7+8.9	-1.95+0.38b4	9.30+0.27b4
	214.3+3.26a4	200.4+6.4a4	207.4+4.3	-1.98+0.75b4	12.2+0.81a3b4
G	173.6+4.40	170.0+4.70	171.8+4.5	-0.48+0.08b4	9.68+0.64b4
	206.0+2.40a4	203.8+2.21	204.8+1.50a4	-0.32+0.54b4	11.5+0.64b4
H	175.6+6.60	177.8+9.5	176.7+8.0	0.31+0.47b1	10.9+0.86b4
	222.5+3.51a4b1	224.3+3.9a3	223.4+3.6a3	0.25+0.28b4	12.9+0.59b4
I	195.3+10.3	190.8+13.8	193.1+12.0	-0.64+0.53b4	12.9+0.98b1
	221.5+12.9	209.3+12.3	215.4+12.5	-1.47+0.37b4	12.5+0.87b2
J	206.3+ 6.91	195.1+ 7.83	200.7+ 6.8	-1.59+0.81b4	11.5+0.50b4
	206.1+12.63	195.0+14.72	200.6+13.7	-1.59+0.33b4	3.6+1.15b4

Valores medios ± EEM (a) machos vs hembras, (b) test vs control.

1p<0.05, 2p<0.02, 3p<0.01, 4p<0.001.

4.2.2.Utilización digestiva y metabólica de cinc.(Tabla II).

4.2.2.1.Zn Ingerido.

Las variaciones en la ingesta de cinc son paralelas a las modificaciones que experimenta la ingesta de alimento.

4.2.2.2.Zn Fecal.

Durante las primeras tres semanas de experiencia, el contenido en heces de cinc sufre cambios similares a la ingesta del ión, observándose un descenso significativo durante la segunda semana, tanto en machos como en hembras. A partir de la tercera semana, en ambos sexos, los niveles de cinc en heces comienzan a disminuir alcanzando significación estadística a partir de la cuarta y quinta semana para machos y hembras respectivamente, momento desde el cual la concentración de cinc en heces sólo experimenta leves modificaciones.

4.2.2.3.Zn urinario.

La excreción urinaria de cinc aumenta significativamente en la primera semana de experiencia en ambos sexos. A partir de la sexta semana se observa un descenso significativo de éste parámetro en las hembras. En los machos se observan cambios similares pero no significativos.

4.2.2.4.Zn Absorbido.

En el grupo control los machos presentan un nivel de absorción de cinc significativamente superior al de las hembras. En la tercera y cuarta semana para machos y

cuarta para hembras, se observa un incremento significativo en los mg. de cinc absorbido. A partir de la cuarta semana de suministrar la dieta deficiente en Mg a los animales, se observa una disminución significativa en la absorción del catión, la cual se mantiene durante el resto del período experimental.

En las hembras, los mg de cinc absorbidos son inferiores a los de los machos desde la segunda a la octava semana de experiencia, momento a partir del cual las diferencias se invierten.

#### 4.2.2.5. Coeficiente de Digestibilidad Aparente.

El coeficiente de Digestibilidad Aparente (CDA) aumenta significativamente en machos y hembras durante la segunda semana y a excepción de la tercera, este índice se mantiene incrementado durante todo el período estudiado.

#### 4.2.2.6. Balance.

La retención de cinc es significativamente superior en los machos que en las hembras control.

En las hembras el balance se incrementa significativamente en la cuarta semana de experiencia.

Posteriormente este índice disminuye también de modo significativo en la quinta, sexta y séptima semana, momento a partir del cual, la retención de cinc se incrementa progresivamente alcanzando significación estadística en la novena semana, para volver a valores similares a los controles durante la última semana experimental.

La evolución en la retención del ión es similar

TABLA II

UTILIZACION DIGESTIVA Y METABOLICA DEL CINC

Exp	Zn ingerido mg/rata/dia	Zn heces mg/r/dia	Zn orina mg/r/dia	Zn absorbido mg/rata/dia	CDA	Balance mg/r/dia
K <sub>q</sub>	0.85+0.03	0.29+0.02	0.13+0.02	0.55+0.01	66.1+1.97	0.42+0.03
♂	0.87+0.02	0.25+0.03	0.09+0.01	0.62+0.02 <sup>a4</sup>	71.7+2.90	0.54+0.04 <sup>a1</sup>
A <sub>q</sub>	0.99+0.05 <sup>b1</sup>	0.32+0.04	0.19+0.02 <sup>b1</sup>	0.67+0.03 <sup>b4</sup>	67.7+2.60	0.48+0.02
♂	0.95+0.08	0.31+0.05	0.18+0.03 <sup>b3</sup>	0.64+0.05	68.1+3.93	0.47+0.03
B <sub>q</sub>	0.65+0.07 <sup>b1</sup>	0.17+0.02 <sup>b1</sup>	0.11+0.01	0.49+0.05	74.9+1.90 <sup>b1</sup>	0.37+0.06
♂	0.76+0.01 <sup>b2</sup>	0.17+0.01 <sup>b1</sup>	0.08+0.01	0.59+0.01	77.9+1.10 <sup>b1</sup>	0.53+0.02 <sup>a1</sup>
C <sub>q</sub>	0.84+0.06	0.29+0.03	0.14+0.02	0.55+0.04	65.3+2.30	0.41+0.05
♂	0.99+0.03 <sup>a1</sup>	0.27+0.04	0.17+0.01 <sup>b3</sup>	0.72+0.06 <sup>a1b3</sup>	73.4+2.70 <sup>a1</sup>	0.56+0.01 <sup>a4</sup>
D <sub>q</sub>	0.90+0.01	0.20+0.01 <sup>b1</sup>	0.11+0.02	0.70+ 0.01 <sup>b4</sup>	77.1+0.84 <sup>b3</sup>	0.58+0.01 <sup>b4</sup>
♂	1.02+0.03 <sup>b1</sup>	0.23+0.01	0.11+0.01	0.79+0.02 <sup>a4b4</sup>	77.8+0.75 <sup>b2</sup>	0.68+0.02 <sup>a4</sup>
E <sub>q</sub>	0.57+0.03 <sup>b1</sup>	0.15+0.01 <sup>b4</sup>	0.14+0.02	0.41+0.02 <sup>b4</sup>	72.9+1.60 <sup>b2</sup>	0.27+0.07 <sup>b4</sup>
♂	0.67+0.03 <sup>a1,b2</sup>	0.14+0.02 <sup>b3</sup>	0.13+0.02	0.53+0.02 <sup>a4b3</sup>	79.2+2.60 <sup>b2</sup>	0.41+0.03 <sup>a4</sup>
F <sub>q</sub>	0.52+0.01 <sup>b3</sup>	0.12+0.01 <sup>b4</sup>	0.07+0.01 <sup>b4</sup>	0.40+0.07 <sup>b4</sup>	76.9+1.13 <sup>b3</sup>	0.33+0.05 <sup>b1</sup>
♂	0.66+0.04 <sup>a3,b3</sup>	0.13+0.01 <sup>b3</sup>	0.08+0.01	0.52+0.05 <sup>b3</sup>	79.3+1.7 <sup>b2</sup>	0.45+0.04
G <sub>q</sub>	0.52+0.03 <sup>b3</sup>	0.15+0.02 <sup>b3</sup>	0.07+0.01 <sup>b4</sup>	0.31+0.03 <sup>b4</sup>	72.1+3.2 <sup>b1</sup>	0.31+0.03 <sup>b1</sup>
♂	0.62+0.03 <sup>a1,b3</sup>	0.16+0.01 <sup>b2</sup>	0.07+0.01	0.47+0.02 <sup>a1b4</sup>	75.1+0.9	0.40+0.03 <sup>b1</sup>
H <sub>q</sub>	0.59+0.05 <sup>b2</sup>	0.15+0.01 <sup>b4</sup>	0.06+0.01 <sup>b4</sup>	0.43+0.04 <sup>b4</sup>	73.1+1.1 <sup>b3</sup>	0.37+0.04
♂	0.70+0.03 <sup>b3</sup>	0.15+0.01 <sup>b4</sup>	0.11+0.03	0.55+0.04	78.8+1.5 <sup>b1</sup>	0.44+0.05
I <sub>q</sub>	0.75+0.03 <sup>b2</sup>	0.17+0.02 <sup>b3</sup>	0.08+0.02 <sup>b1</sup>	0.58+0.02	74.4+1.5 <sup>b3</sup>	0.50+0.02 <sup>b1</sup>
♂	0.67+0.05 <sup>b3</sup>	0.16+0.03 <sup>b1</sup>	0.05+0.01	0.52+0.02 <sup>b3</sup>	77.0+2.1 <sup>b1</sup>	0.47+0.02
J <sub>q</sub>	0.62+0.02 <sup>b3</sup>	0.14+0.01 <sup>b4</sup>	0.06+0.02 <sup>b4</sup>	0.50+0.03	76.9+2.0 <sup>b3</sup>	0.44+0.04
♂	0.52+0.06 <sup>b3</sup>	0.11+0.01 <sup>a2</sup>	0.09+0.04	0.41+0.06 <sup>b4</sup>	77.7+3.5 <sup>b1</sup>	0.22+0.05 <sup>b4</sup>

Valores medios ± EEM (a) machos vs hembras, (b) test vs control.

1p<0.05, 2p<0.02, 3p<0.01, 4p<0.001.

cuarta para hembras, se observa un incremento significativo en los mg. de cinc absorbido. A partir de la cuarta semana de suministrar la dieta deficiente en Mg a los animales, se observa una disminución significativa en la absorción del catión, la cual se mantiene durante el resto del período experimental.

En las hembras, los mg de cinc absorbidos son inferiores a los de los machos desde la segunda a la octava semana de experiencia, momento a partir del cual las diferencias se invierten.

#### 4.2.2.5. Coeficiente de Digestibilidad Aparente.

El coeficiente de Digestibilidad Aparente (CDA) aumenta significativamente en machos y hembras durante la segunda semana y a excepción de la tercera, este índice se mantiene incrementado durante todo el período estudiado.

#### 4.2.2.6. Balance.

La retención de cinc es significativamente superior en los machos que en las hembras control.

En las hembras el balance se incrementa significativamente en la cuarta semana de experiencia.

Posteriormente este índice disminuye también de modo significativo en la quinta, sexta y séptima semana, momento a partir del cual, la retención de cinc se incrementa progresivamente alcanzando significación estadística en la novena semana, para volver a valores similares a los controles durante la última semana experimental.

La evolución en la retención del ión es similar

en ambos sexos, siendo en los machos superior al de las hembras hasta la octava semana, momento a partir del cual las diferencias en el balance se invierten.

#### 4.2.3. Músculo. (Tabla III)

El peso seco del músculo disminuye significativamente a partir del día 7 en machos y 14 en hembras, no existiendo globalmente diferencias significativas entre sexos.

Los minerales totales del músculo evolucionan de forma paralela al peso seco aunque en el grupo control el contenido en cenizas es superior en los machos que en las hembras.

El contenido en Zn de músculo Longissimus dorsi es en las hembras significativamente superior al control en los días 14 y 35 e inferior en el día 49. Los machos presentan descensos significativos en dicho nivel en los días 49, 63 y 70. No existen diferencias significativas entre sexos a excepción del día 35 en el que el contenido en cinc muscular es superior en las hembras que en los machos.

Cuando el contenido en este catión se expresa por gramo de sustancia seca se observa un incremento desde el día 7 al 35 de experiencia, siendo estos aumentos significativos en las hembras en los días 7, 14, 28 y 35, y en los machos en el 7 y 14. A partir del día 35 se observa que los mg de Zn / g S. S. de músculo en los dos sexos, disminuyen progresivamente alcanzando valores significativamente inferiores al control en el día 49, momento a partir del cual el contenido en Zn muscular vuelve

TABLA II

UTILIZACION DIGESTIVA Y METABOLICA DEL CINC

Exp	Zn ingerido mg/rata/dia	Zn heces mg/r/dia	Zn orina mg/r/dia	Zn absorbido mg/rata/dia	CDA	Balance mg/r/dia
K	♀ 0.85+0.03	0.29+0.02	0.13+0.02	0.55+0.01	66.1+1.97	0.42+0.03
	♂ 0.87+0.02	0.25+0.03	0.09+0.01	0.62+0.02a4	71.7+2.90	0.54+0.04a1
A	♀ 0.99+0.05b1	0.32+0.04	0.19+0.02b1	0.67+0.03b4	67.7+2.60	0.48+0.02
	♂ 0.95+0.08	0.31+0.05	0.18+0.03b3	0.64+0.05	68.1+3.93	0.47+0.03
B	♀ 0.65+0.07b1	0.17+0.02b1	0.11+0.01	0.49+0.05	74.9+1.90b1	0.37+0.06
	♂ 0.76+0.01b2	0.17+0.01b1	0.08+0.01	0.59+0.01	77.9+1.10b1	0.53+0.02a1
C	♀ 0.84+0.06	0.29+0.03	0.14+0.02	0.55+0.04	65.3+2.30	0.41+0.05
	♂ 0.99+0.03a1	0.27+0.04	0.17+0.01b3	0.72+0.06a1b3	73.4+2.70a1	0.56+0.01a4
D	♀ 0.90+0.01	0.20+0.01b1	0.11+0.02	0.70+ 0.01b4	77.1+0.84b3	0.58+0.01b4
	♂ 1.02+0.03b1	0.23+0.01	0.11+0.01	0.79+0.02a4b4	77.8+0.75b2	0.68+0.02a4
E	♀ 0.57+0.03b1	0.15+0.01b4	0.14+0.02	0.41+0.02b4	72.9+1.60b2	0.27+0.07b4
	♂ 0.67+0.03a1,b2	0.14+0.02b3	0.13+0.02	0.53+0.02a4b3	79.2+2.60b2	0.41+0.03a4
F	♀ 0.52+0.01b3	0.12+0.01b4	0.07+0.01 b4	0.40+0.07b4	76.9+1.13b3	0.33+0.05b1
	♂ 0.66+0.04a3,b3	0.13+0.01b3	0.08+0.01	0.52+0.05b3	79.3+1.7 b2	0.45+0.04
G	♀ 0.52+0.03b3	0.15+0.02b3	0.07+0.01 b4	0.31+0.03b4	72.1+3.2 b1	0.31+0.03b1
	♂ 0.62+0.03a1,b3	0.16+0.01b2	0.07+0.01	0.47+0.02a1b4	75.1+0.9	0.40+0.03b1
H	♀ 0.59+0.05b2	0.15+0.01b4	0.06+0.01 b4	0.43+0.04b4	73.1+1.1 b3	0.37+0.04
	♂ 0.70+0.03b3	0.15+0.01b4	0.11+0.03	0.55+0.04	78.8+1.5 b1	0.44+0.05
I	♀ 0.75+0.03b2	0.17+0.02b3	0.08+0.02 b1	0.58+0.02	74.4+1.5 b3	0.50+0.02b1
	♂ 0.67+0.05b3	0.16+0.03b1	0.05+0.01	0.52+0.02b3	77.0+2.1 b1	0.47+0.02
J	♀ 0.62+0.02b3	0.14+0.01b4	0.06+0.02 b4	0.50+0.03	76.9+2.0 b3	0.44+0.04
	♂ 0.52+0.06b3	0.11+0.01a2	0.09+0.04	0.41+0.06b4	77.7+3.5 b1	0.22+0.05b4

Valo. es medios ± EEM (a) machos vs hembras, (b) test vs control.

1p<0.05, 2p<0.02, 3p<0.01, 4p<0.001.



TABLA III

CINC EN LONGISSIMUS DORSI

Exp	% H <sub>2</sub> O	P. musculo ( g )	Cenizas ( g )	Zn total (mg)	mg Zn/g S.S	mg Zn/g cenizas
	♀ 72.0+0.55	2.2+0.1	0.098+0.005	0.169+0.01	0.078+0.005	1.69+0.12
	♂ 73.8+0.52	2.4+0.1	0.141+0.010a3	0.225+0.03	0.092+0.007	1.60+0.15
A	♀ 73.1+0.34	1.8+0.16	0.088+0.009	0.193+0.03	0.123+0.012b2	2.16+0.13b1
	♂ 73.2+0.12	2.0+0.06b4	0.098+0.003	0.251+0.01	0.129+0.006b3	2.57+0.06b1
B	♀ 72.1+0.55	1.7+0.07b4	0.082+0.005b1	0.216+0.01b1	0.124+0.005b2	2.68+0.20b2
	♂ 73.2+0.47	2.0+0.04a3b0	0.086+0.072b4	0.209+0.10	0.106+0.005	2.44+0.13b1
C	♀ 73.6+0.35	1.7+0.11b3	0.075+0.006b4	0.161+0.01	0.097+0.003	2.14+0.09b1
	♂ 73.8+0.54	1.8+0.12b4	0.087+0.010b3	0.172+0.02	0.098+0.007	2.02+0.16
D	♀ 74.5+0.22	1.8+0.10b4	0.084+0.004b1	0.198+0.01	0.106+0.007b1	2.35+0.09b2
	♂ 75.9+0.31	1.5+0.04a2b0	0.076+0.002b4	1.176+0.02	0.472+0.014	2.49+0.38b2
E	♀ 74.7+0.69	2.2+0.06	0.098+0.007	0.320+0.02	0.147+0.012b4	3.39+0.47b2
	♂ 74.2+0.44	1.5+0.12a4	0.076+0.002a1	0.220+0.04a1	0.143+0.023b4	2.87+0.50b2
F	♀ 74.8+0.40	2.0+0.13	0.091+0.014	0.211+0.02	0.105+0.006b1	2.24+0.11b2
	♂ 74.3+0.55	1.8+0.09b1	0.086+0.005b4	0.202+0.01	0.110+0.003	2.35+0.05b2
G	♀ 73.7+0.49	1.4+0.05b4	0.072+0.005b2	0.100+0.01b4	0.072+0.005	1.41+0.09
	♂ 75.0+0.36	1.5+0.07b4	0.055+0.007b4	0.100+0.01b4	0.069+0.005b1	1.99+0.30
H	♀ 74.1+0.56	1.8+0.10b1	0.084+0.004b1	0.170+0.01	0.090+0.003	2.00+0.11
	♂ 74.0+0.25	1.9+0.17b3	0.090+0.007b3	0.190+0.01	0.100+0.009	2.10+0.16
I	♀ 73.5+0.89	1.7+0.13b2	0.080+0.005b2	0.180+0.02	0.100+0.006	2.24+0.23b
	♂ 74.1+0.35	1.6+0.11b4	0.070+0.005b4	0.160+0.01b2	0.098+0.003	1.78+0.23
J	♀ 74.7+0.35	1.7+0.26b1	0.080+0.010b3	0.150+0.02	0.092+0.004	1.52+0.17
	♂ 74.5+0.41	1.4+0.05b4	0.067+0.002b4	0.127+0.01b4	0.094+0.005	1.89+0.15

Valores medios ± EEM (a) machos vs hembras, (b) test vs control.

1p<0.05, 2p<0.02, 3p<0.01, 4p<0.001.

a los valores controles en el día 56, para posteriormente descender significativamente en los machos.

Los mg Zn / g de cenizas del músculo presentan valores significativamente superiores a los controles hasta el día 42 en ambos sexos. A partir de este día el contenido en Zn por gramo de cenizas es similar al control.

#### 4.2.4. Fémur. (Tabla IV).

El peso del fémur fluctúa a lo largo de todo el período experimental en los dos sexos, siendo el resultado final de esas variaciones un aumento significativo desde el día 42 en los machos y 63 en las hembras.

Las variaciones en el contenido en cenizas del hueso son similares a las descritas en el peso.

El contenido en Zn del fémur fluctúa a lo largo de todo el período experimental, estabilizándose en los dos últimos períodos estudiados.

Cuando la composición del hueso se expresa por gramos de fémur o gramos de cenizas, también se observan fluctuaciones similares en los dos sexos que tienen como resultado una disminución significativa de los dos parámetros respecto al control.

#### 4.2.5. Riñón. (Tabla V)

El contenido en cenizas del riñón aumenta significativamente en machos y hembras a partir del día 21 de haber ingerido los animales la dieta deficiente en Mg.

Desde el día 42 de experiencia el nivel de Zn en el riñón en los dos sexos es significativamente superior al

TABLA IV

PESO Y CONTENIDO DE ZN EN FEMUR

Exp	Peso fémur (gramos)	Cenizas (gramos)	Zn total (mg)	mg Zn/g fémur	mg Zn/g cenizas
K	♀ 0.418±0.01	0.238±0.011	0.214±0.017	0.526±0.034	0.90±0.057
	♂ 0.347±0.01 a3	0.193±0.010a3	0.208±0.010	0.604±0.045	1.18±0.097
A	♀ 0.366±0.02 b1	0.233±0.012	0.140±0.006b3	0.389±0.034 b2	0.59±0.049b3
	♂ 0.333±0.01 a1	0.203±1.006	0.156±0.018b2	0.456±0.040 b2	0.77±0.078b4
B	♀ 0.392±0.01	0.259±0.007	0.250±0.223	0.637±0.055	0.92±0.078
	♂ 0.327±0.01 a4	0.184±0.006a4	0.184±0.016b3	0.564±0.048	0.96±0.073
C	♀ 0.462±0.01 b1	0.284±0.012b2	0.144±0.015	0.310±0.024 b4	0.50±0.036b4
	♂ 0.492±0.07a4b4	0.269±0.004b4	0.142±0.005b4	0.256±0.035 b4	0.53±0.022b4
D	♀ 0.374±0.02 b4	0.236±0.012	0.196±0.026	0.526±0.030	0.83±0.044
	♂ 0.402±0.02 b4	0.248±0.014b4	0.180±0.008	0.450±0.020 b2	0.73±0.034b4
E	♀ 0.380±0.02	0.256±0.020	0.246±0.016	0.661±0.030 b1	1.01±0.060
	♂ 0.360±0.01	0.210±0.005	0.273±0.020b2	0.766±0.050 b1	1.30±0.080
F	♀ 0.394±0.03	0.264±0.021	0.212±0.015	0.544±0.050	0.82±0.083
	♂ 0.402±0.01 b2	0.234±0.008b2	0.192±0.008b1	0.457±0.037 b1	0.79±0.064b3
G	♀ 0.367±0.02 b1	0.233±0.011	0.306±0.030b2	0.831±0.063 b4	1.31±0.100b3
	♂ 0.421±0.01a4b4	0.260±0.003a1	0.300±0.012b4	0.714±0.035	1.15±0.060
H	♀ 0.412±0.02	0.260±0.012	0.277±0.015b2	0.676±0.032 b3	0.07±0.050b1
	♂ 0.447±0.01b4	0.279±0.002b4	0.255±0.005b4	0.570±0.025 a2	0.91±0.023a2b2
I	♀ 0.478±0.02b4	0.305±0.012b4	0.198±0.019	0.411±0.030 b1	0.65±0.040b3
	♂ 0.473±0.01b4	0.294±0.012b4	0.197±0.020	0.415±0.026 b3	0.67±0.032b4
J	♀ 0.510±0.02b4	0.340±0.015b4	0.207±0.013	0.408±0.020b2	0.62±0.030b4
	♂ 0.508±0.03b4	0.315±0.018b4	0.200±0.009	0.398±0.030b3	0.64±0.040

Valores medios ± EEM (a) machos vs hembras, (b) test vs control.

1p<0.05, 2p<0.02, 3p<0.01, 4p<0.001.

TABLA V

PESO Y CONTENIDO DE ZN EN RIÑÓN (Parte I)

Exp		% Agua	Peso riñón seco ( g )	Cenizas ( g )
K	♀	68.42±0.41	0.242±0.010	0.0098±0.0002
	♂	69.74±1.60	0.274±0.014	0.0105±0.0004
A	♀	65.92±0.64 b2	0.396±0.036 b3	0.0362±0.004 b1
	♂	73.10±1.68 b4	0.283±0.006 a2	0.0183±0.004
B	♀	76.10±1.99 b4	0.222±0.028	0.0202±0.0046
	♂	71.80±1.38	0.261±0.029	0.0218±0.0034
C	♀	71.90±1.33	0.314±0.028 b1	0.0339±0.0900 b2
	♂	71.60±2.40	0.443±0.097	0.0364±0.0059 b2
D	♀	70.70±3.49	0.326±0.002 b3	0.0390±0.0109 b3
	♂	70.80±1.54	0.356±0.023	0.0395±0.0042 b2
E	♀	80.00±2.09 b4	0.189±0.013 b1	0.0199±0.0038 b1
	♂	74.20±0.18 a1, b3	0.268±0.011 a4	0.0222±0.0032 b3
F	♀	74.50±0.90 b3	0.206±0.016	0.0300±0.0028 b3
	♂	73.90±0.91 b1	0.246±0.003	0.0245±0.0103 b2
G	♀	73.10±1.45 b2	0.224±0.016	0.0281±0.0044 b2
	♂	73.90±1.27	0.249±0.017	0.0201±0.0029
H	♀	74.50±1.30 b3	0.207±0.009	0.0255±0.0042 b1
	♂	71.40±1.52	0.281±0.018 a3	0.2740±0.0020 b1
I	♀	75.20±2.60 b1	0.228±0.019	0.0443±0.0058 b4
	♂	71.50±1.08	0.254±0.029	0.0215±0.0034 a2
J	♀	72.00±1.85	0.239±0.032	0.0336±0.0113 b4
	♂	75.00±0.62 b2	0.224±0.015	0.3490±0.0031 b4

Valores medios ± EEM (a) machos vs hembras, (b) test vs control.

1p<0.05, 2p<0.02, 3p<0.01, 4p<0.001.

**TABLA V**

**PESO Y CONTENIDO DE ZN EN PIÑON (Parte II)**

Exp	Zn total ( mg )	mg Zn / g de S.S.	mg Zn / g cenizas
K	♀ 0.055+0.002	0.232+0.02	5.69+0.33
	♂ 0.062+0.004	0.206+0.03	5.95+0.30
A	♀ 0.056+0.004	0.143+0.01 b3	2.70+0.36 b4
	♂ 0.064+0.007	0.227+0.03 a2	4.36+0.66 b1,a1
B	♀ 0.046+0.005	0.241+0.03	2.65+0.40
	♂ 0.050+0.004	0.196+0.02	2.56+0.40
C	♀ 0.066+0.005	0.213+0.01	2.54+0.57 b4
	♂ 0.068+0.006	0.173+0.03	2.09+0.39 b4
D	♀ 0.074+0.007	0.227+0.02	3.73+0.94
	♂ 0.065+0.006	0.184+0.02	2.46+0.45 b4
E	♀ 0.061+0.004	0.328+0.04 b1	3.54+0.70 b2
	♂ 0.071+0.006	0.274+0.03	3.27+0.23 b4
F	♀ 0.113+0.005 b4	0.556+0.05 b4	3.86+0.43 b3
	♂ 0.104+0.010 b3	0.425+0.05 b3	4.32+0.52 b2
G	♀ 0.120+0.009 b4	0.537+0.03 b4	4.74+0.77
	♂ 0.099+0.017 b1	0.395+0.05 b3	4.71+0.60
H	♀ 0.118+0.026 b1	0.562+0.11 b2	4.75+0.78
	♂ 0.084+0.007 b1	0.300+0.01 b2,a1	3.10+0.30 b4
I	♀ 0.131+0.012 b4	0.596+0.09 b3	3.06+0.24
	♂ 0.079+0.008 b4,a3	0.332+0.07	4.03+0.84
J	♀ 0.128+0.009 b4	0.550+0.04 b4	4.38+0.59
	♂ 0.110+0.003 b4	0.501+0.04	3.25+0.40

Valores medios ± EEM (a) machos vs hembras, (b) test vs control.

1p<0.05, 2p<0.02, 3p<0.01, 4p<0.001.

del grupo control. A partir de este mismo día también se observa un aumento significativo en el contenido de este mineral expresado por gramo de sustancia seca de tejido. Sin embargo, si la comparación se expresa por gramo de cenizas se aprecia una disminución significativa desde el día 7 de experiencia hasta el día 42, fecha a partir de la cual los mg de Zn / g de cenizas presentan valores similares a los controles.

#### 4.2.6. Sangre y Plasma. (Tabla VI)

En general, los niveles plasmáticos de Zn no presentan diferencias significativas respecto a los controles en todo el período experimental, a excepción de los días 21 y 42 en las hembras, en las que el contenido en Zn disminuye significativamente en relación a las testigo.

Tampoco existen diferencias significativas entre sexos excepto en los días 14 y 56 en los que los machos presentan un aumento significativo en el contenido plasmático del ión.

El nivel de Zn en sangre total disminuye progresivamente a lo largo de los 70 días de experiencia, siendo este descenso significativo a partir del día 14 en los machos y 21 en las hembras. A excepción del día 21 en el que el contenido en Zn es inferior en machos que en hembras, no existen diferencias significativas entre sexos en este parámetro.

TABLA VI

ZN EN SANGRE Y PLASMA

Experiencia		Sangre total ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )	Plasma ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )
K	♂	904.8+14.75	116.10+ 6.80
	♀	897.9+10.10	101.04+ 5.50
A	♂	845.2+31.14	118.76+ 3.10
	♀	826.5+20.00	110.23+ 9.00
B	♂	839.3+51.60	106.70+ 5.60
	♀	794.7+52.14 b4	121.80+ 2.00 a1
C	♂	775.2+22.50 b4	95.50+ 6.30 b1
	♀	690.2+11.90 a2, b4	91.84+ 4.30
D	♂	778.8+30.40 b3	113.86+ 3.10
	♀	683.9+32.80 b4	97.97+ 6.60
E	♂	835.2+39.60	112.60+ 9.96
	♀	876.5+45.26 b4	89.80+ 7.37
F	♂	650.2+48.14 b4	85.40+ 6.50 b2
	♀	631.8+25.05 b4	97.90+10.80
G	♂	639.3+28.48 b4	95.90+12.30
	♀	582.7+22.24 b4	81.13+ 8.40
H	♂	610.9+57.50 b4	101.03+ 3.96
	♀	582.6+40.39 b4	114.80+ 5.23 a1
I	♂	632.1+22.20 b4	104.08+6.10
	♀	619.6+35.43 b4	108.70+5.20
J	♂	529.8+53.90 b4	101.02+ 8.72
	♀	481.1+51.92 b4	96.37+10.20

Valores medios  $\pm$  EEM (a) machos vs hembras, (b) test vs control.

1p<0.05, 2p<0.02, 3p<0.01, 4p<0.001.

## 5.DISCUSION.

Se estudia la evolución de la utilización nutritiva de cinc y su contenido en diversos órganos implicados en su homeostasis en ratas alimentadas durante 70 días con una dieta deficiente en magnesio.

A los 21 días de ingerir los animales la dieta experimental comenzaron a mostrar los signos clásicos de deficiencia descrita por Krause en 1932. En nuestros ensayos los primeros síntomas que aparecían eran vasodilatación periférica (observada principalmente en el pabellón de la oreja), hemorragias nasales, alopecia y lesiones tóxicas en la piel. Posteriormente aparecían signos crecientes de hiperexcitabilidad que culminaban en convulsiones generalizadas. Todas estas manifestaciones aumentaban a medida que lo hacía el tiempo de ingesta de la dieta experimental y siempre eran más agudas en los machos que en las hembras. Entre los días 28 y 48 se observa un aumento (48% para machos y 15% para hembras) del índice de mortalidad y posteriormente los animales parece ser que se adaptan a la deficiencia de magnesio, ya que los síntomas anteriormente dichos revierten en la mayor parte de los animales.

El valor del incremento de peso/día (Tabla I) que tienen los animales control es similar a los descritos en la bibliografía para su edad y sexo (Morales, 1985).

Durante las cuatro primeras semanas de ingerir la dieta deficiente en magnesio se nota un descenso en el incremento de peso (Tabla I, Fig.1) de los animales debido posiblemente al menor aporte dietario de magnesio ya que



durante esta época la ingesta de alimento (Fig.2) es similar e incluso superior a los controles. Estos resultados son similares a los encontrados por Aranda et al. (1987) al estudiar la recuperación de animales que habían ingerido durante 30 días una dieta deficiente en Mg.

El descenso en la ingesta de alimento que se observa a partir de la quinta semana, y que se mantendrá durante el resto del período de estudio (Tabla I), constituye uno de los síntomas conocidos (Dávila y Tabernero, 1977) de la deficiencia de Mg lo cual conducirá a un mayor descenso en el aporte de Mg que podría ser el responsable de la pérdida de peso que, desde este momento se produce en los animales que ingieren la dieta deficiente (Tabla I).

Pese a que la caída de la ingesta es mayor en las hembras, los machos se ven más afectados por la deficiencia del catión, lo que podría deberse a que se encuentran en una fase con una velocidad de crecimiento (2.4g /día) muy superior a la de las hembras (0.5g /día) (Morales, 1985) y por tanto, con unos requerimientos mayores.

Actualmente no está claro el mecanismo de absorción de cinc y si el catión atraviesa el borde en cepillo de la membrana de los enterocitos como ión libre o como complejo quelado. Probablemente la absorción se produce por difusión pasiva, influida por numerosos factores intraluminales (Disilvestro y Cousins, 1983) y como quelatos intactos (Evans, 1978).

Nuestros resultados se muestran favorables a estas dos hipótesis, ya que el cinc absorbido (Tabla II,

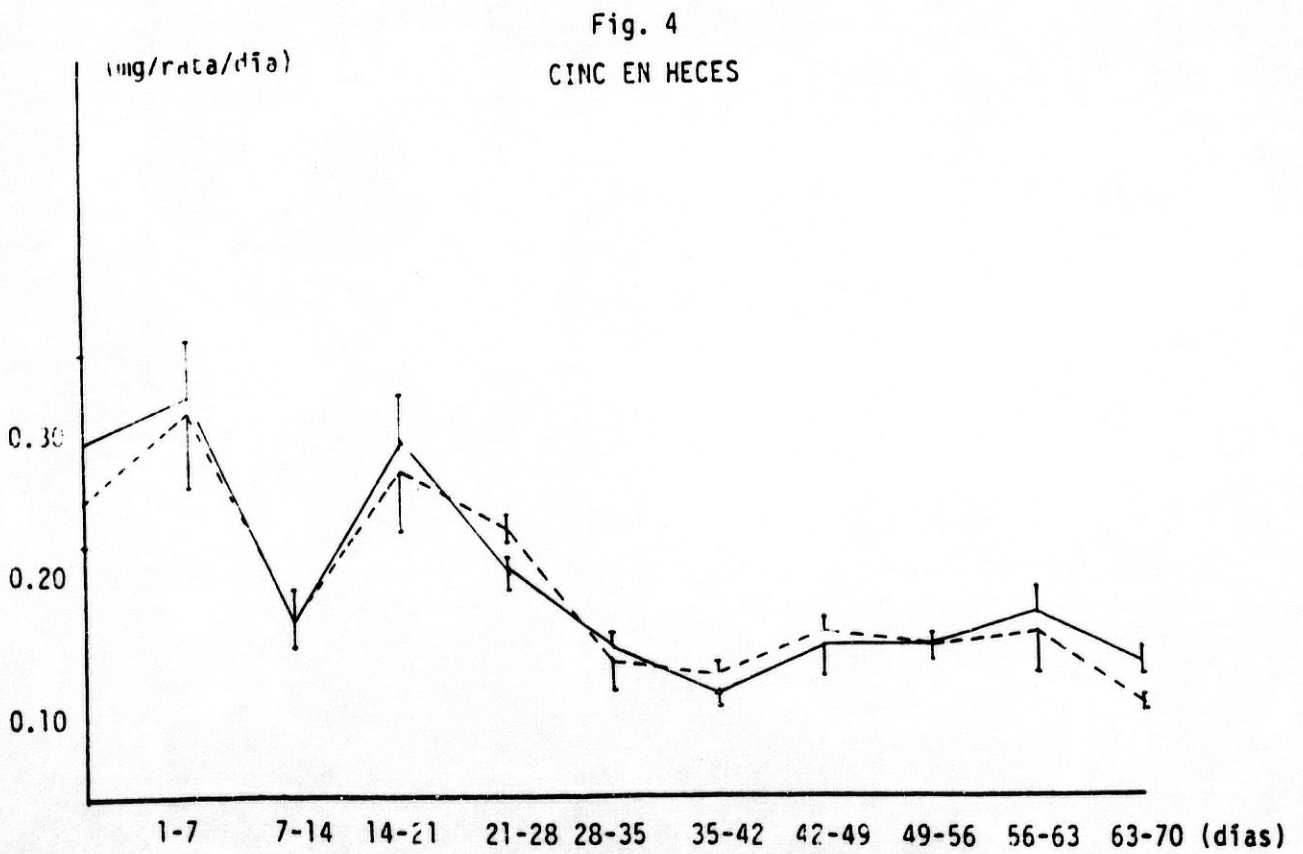
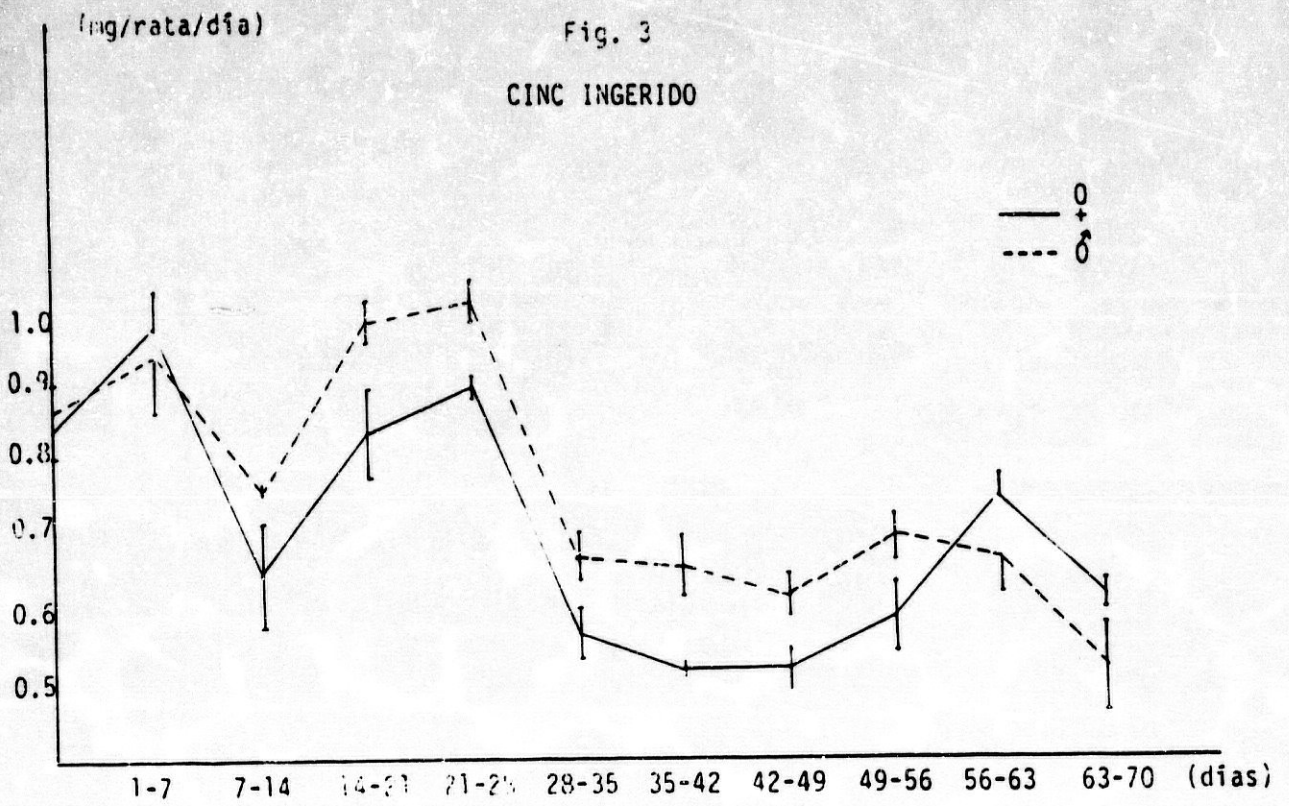


Fig.6) presenta una evolución similar al ingerido (Fig.3) lo que también está de acuerdo con Wada et al.(1985) quienes afirmaron que la absorción de cinc responde a los cambios dietéticos del catión y además muestra unos altos valores de absorción probablemente debido a la fuente proteica utilizada en la elaboración de la dieta (caseína) que según Edward (1966) constituye un agente quelante que mejora la disponibilidad del cinc.

Cuando se expresa la absorción del catión en % (CDA) (Tabla II, Fig 7) se observa un incremento significativo a partir de la segunda semana, que prácticamente se mantendrá a lo largo de todo el período experimental. Esto nos indica que la absorción, aunque ha seguido una evolución paralela a la ingesta, proporcionalmente ha sido superior en los animales deficientes que en los controles, lo cual puede deberse a interacciones entre Mg y Zn. Endman et al. (1983) observaron que el exceso de Mg disminuía la disponibilidad del Zn.

En nuestras circunstancias, en las que se produce una disminución de la ingesta, como consecuencia de la deficiencia prolongada de Mg, los animales intentan compensar este menor aporte disminuyendo la excrección urinaria.

Sin embargo, este descenso sólo es significativo durante los últimos períodos en las hembras (Tabla II, Fig. 5).

Resultados que coinciden en parte con Disilvestro y Cousins (1983) quienes afirman que en

(mg/rata/dia)

Fig. 5

CINC EN ORINA

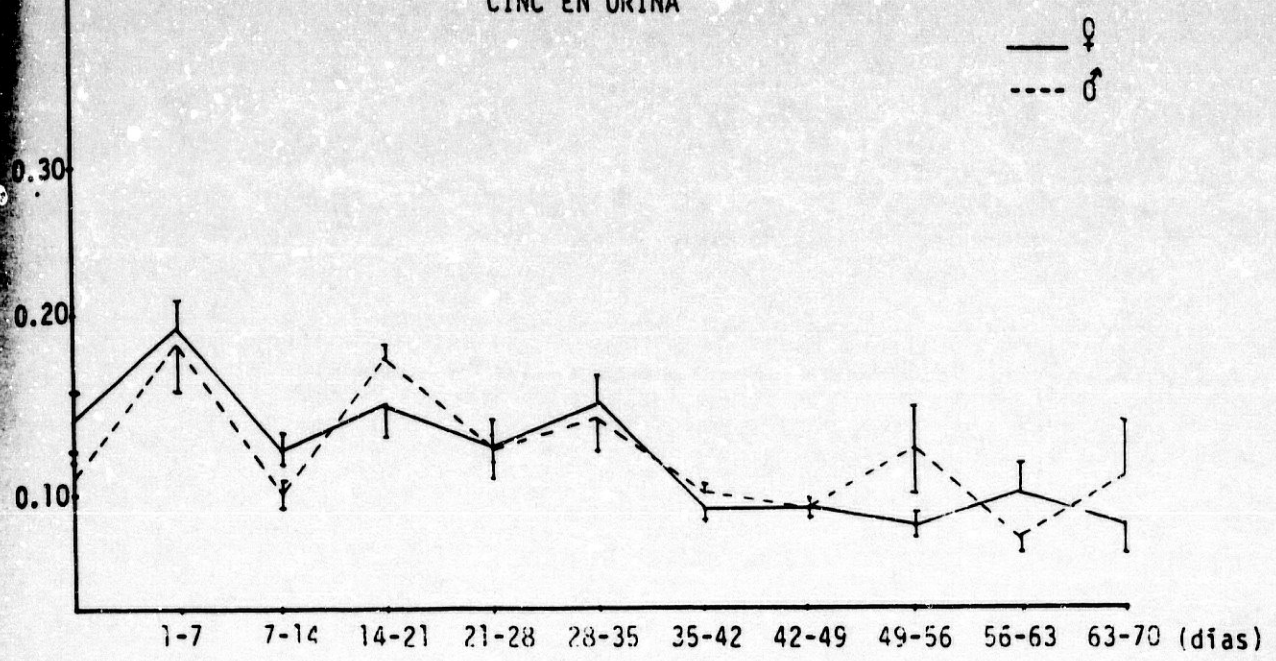


Fig. 6

CINC ABSORBIDO

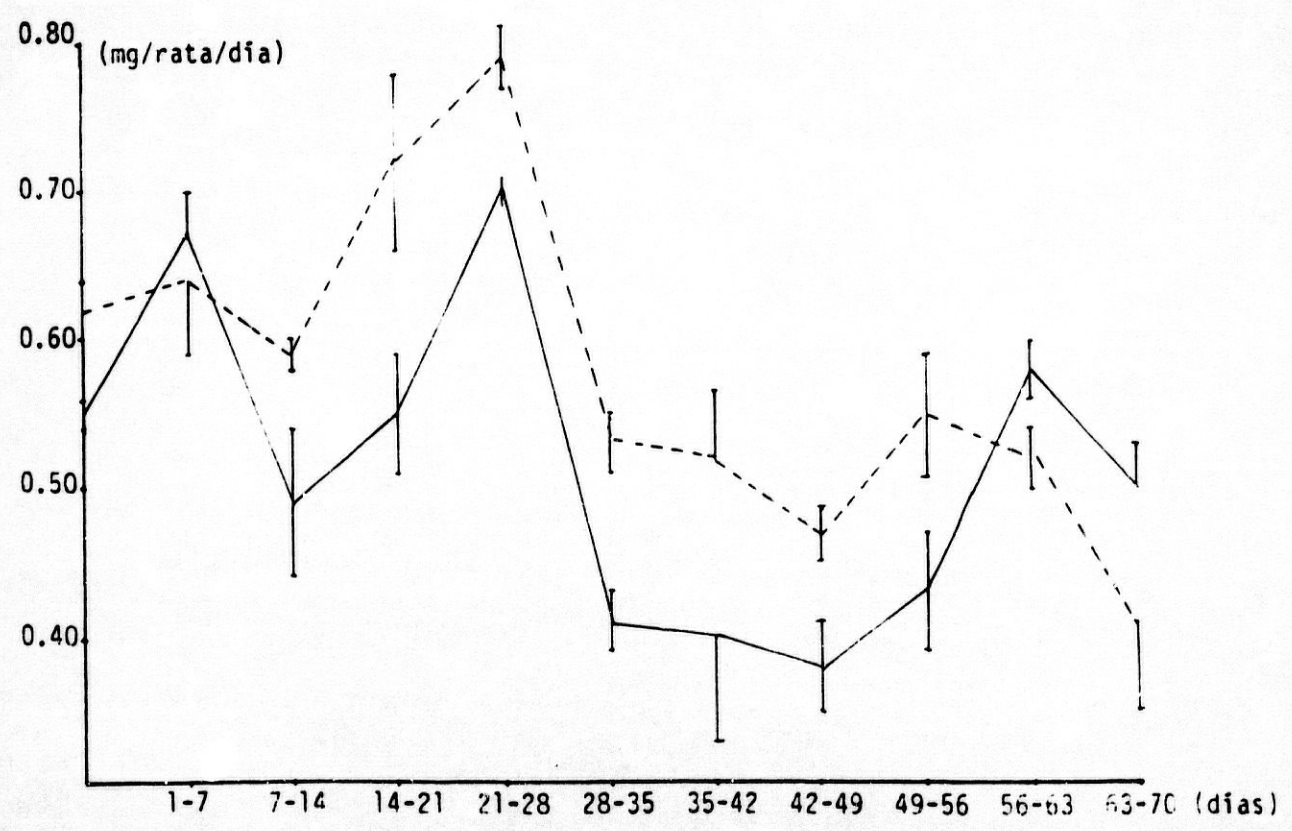


Fig. 7

C.D.A.

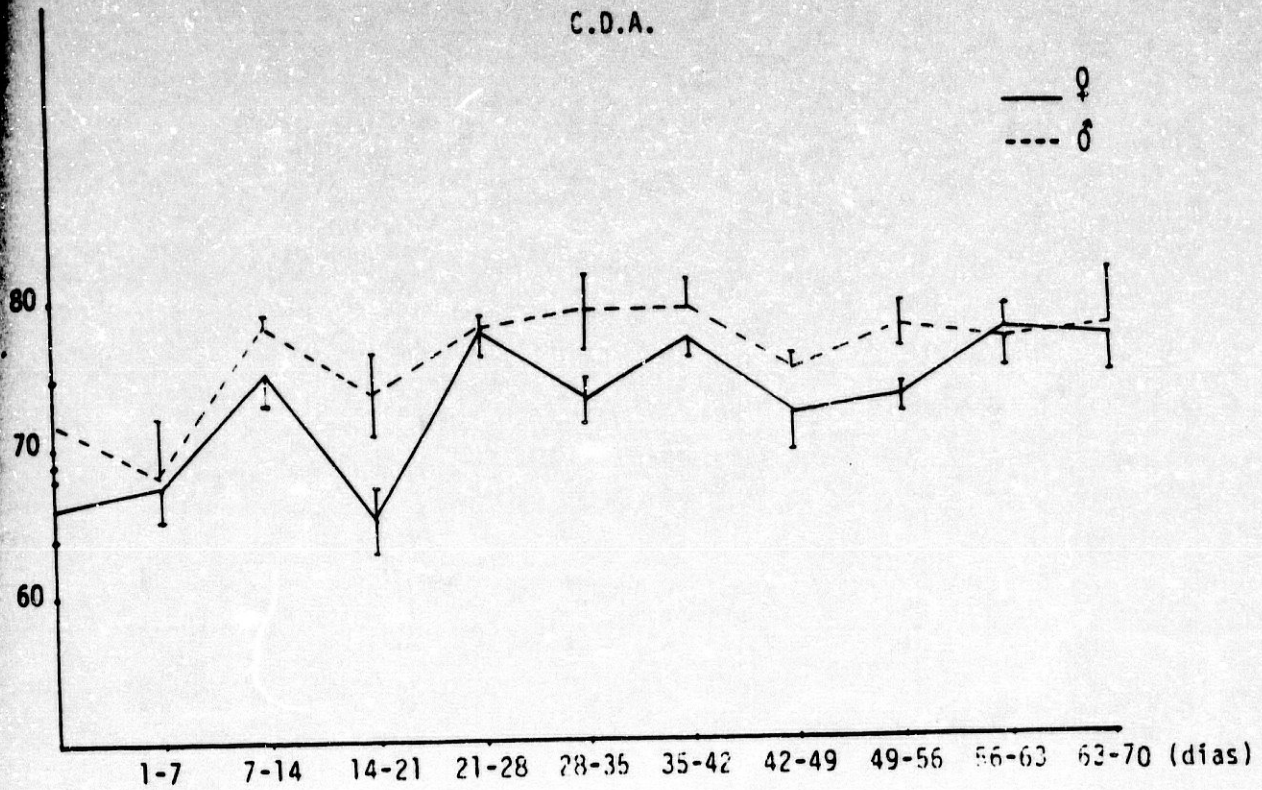
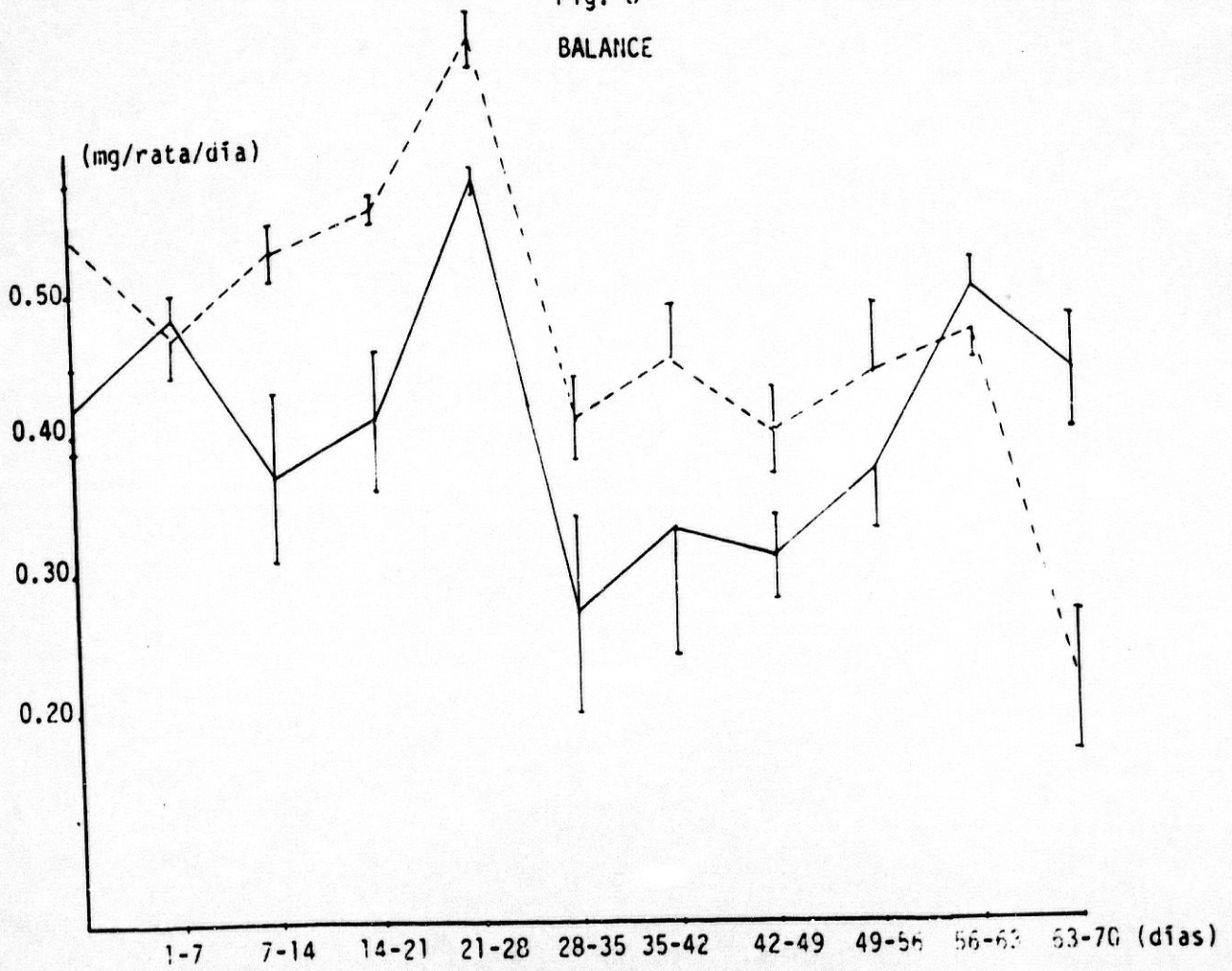


Fig. 8

BALANCE



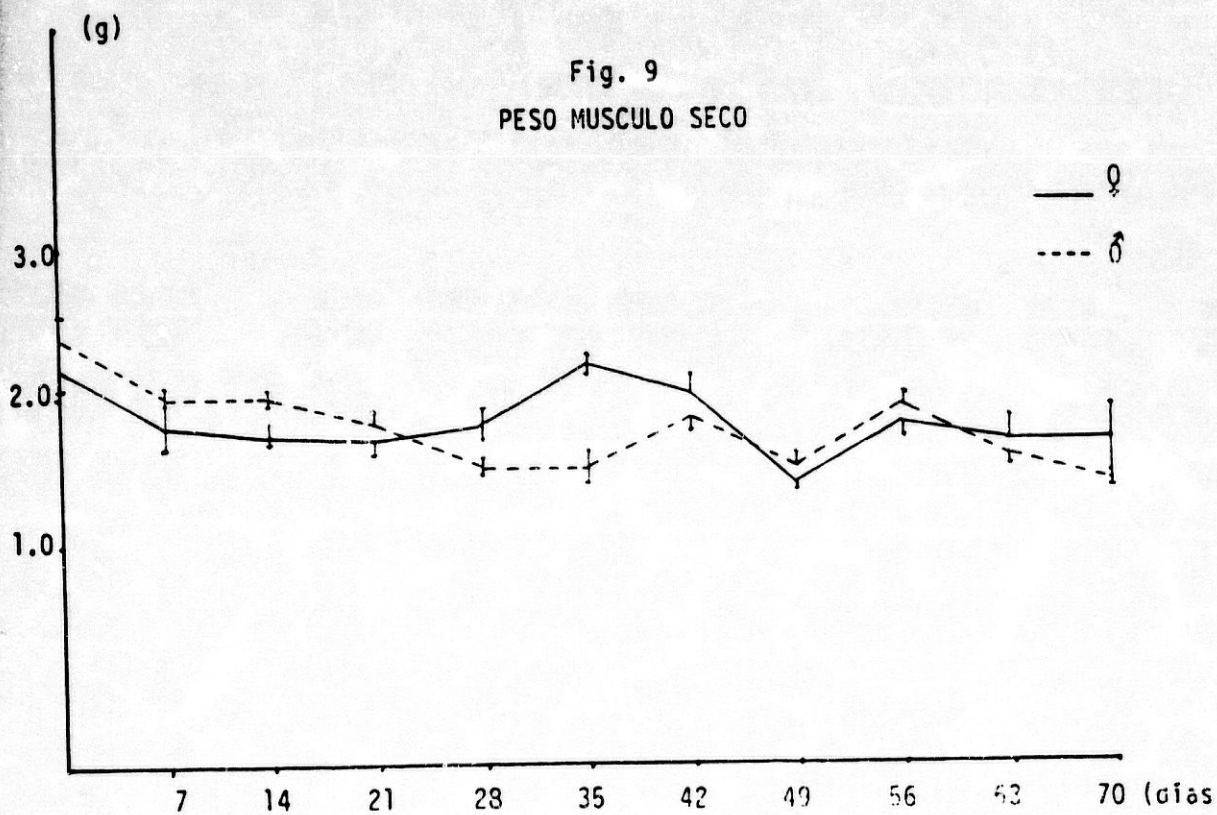
condiciones normales la excreción urinaria de Zn no varía apreciablemente a causa del contenido de la dieta, eliminándose la mayor parte del Zn através de la secreciones gastrointestinales, en general, y la pancreática en particular, lo que convierte a la vía intestinal en la mayoritaria para la excreción de Zn .

De lo anteriormente descrito se desprende que en la regulación de la homeostasis del cinc el aparato digestivo va a cumplir un papel primordial mientras que la capacidad reguladora del riñón es pequeña, quizás como consecuencia de que el ión se encuentra en el plasma unido a proteínas y a aminoácidos, siendo la albúmina el principal ligando.

De acuerdo con los comentarios anteriores de Disilvestro y Cousins (1983) pensamos que el balance (Tabla 2, Fig. 8) no es un indicador válido del metabolismo del catión dada la limitada capacidad reguladora del riñón, lo que da lugar a que dicho índice venga determinado fundamentalmente por los niveles de absorción. Esto puede observarse en nuestros resultados, en donde el balance sigue una evolución similar a los miligramos de Zn absorbidos y a la ingesta.

Dada la dificultad de diseccionar correctamente todos y cada uno de los músculos del cuerpo, hemos seleccionado como representativo de la masa muscular total el longissimus dorsi el cual ha sido utilizado con este fin por varios autores (Plimpton y Teague, 1972; Boling et al., 1976). Además, el estudio en la rata de las variaciones morfológicas en diversos tipos de alteraciones, por ejemplo

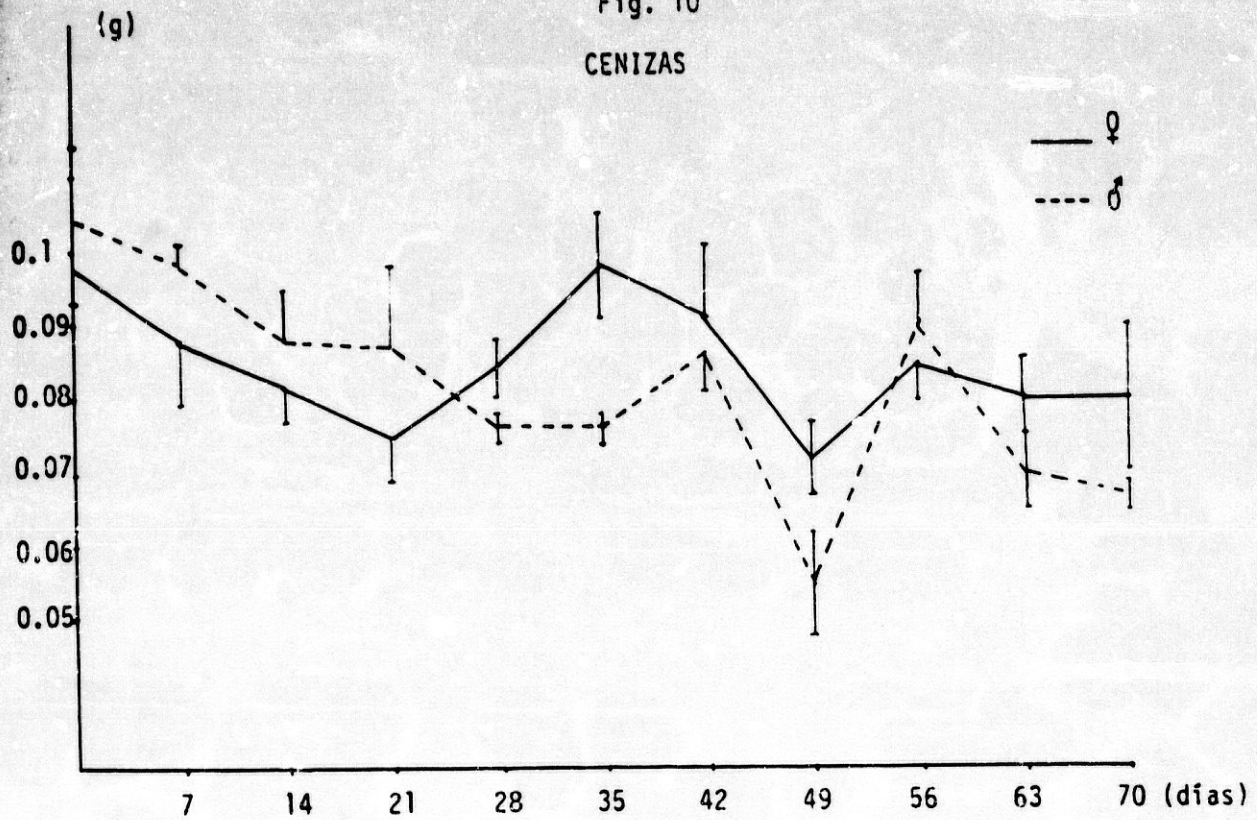
Fig. 9  
PESO MUSCULO SECO



LONGISSIMUS DORSI

Fig. 10

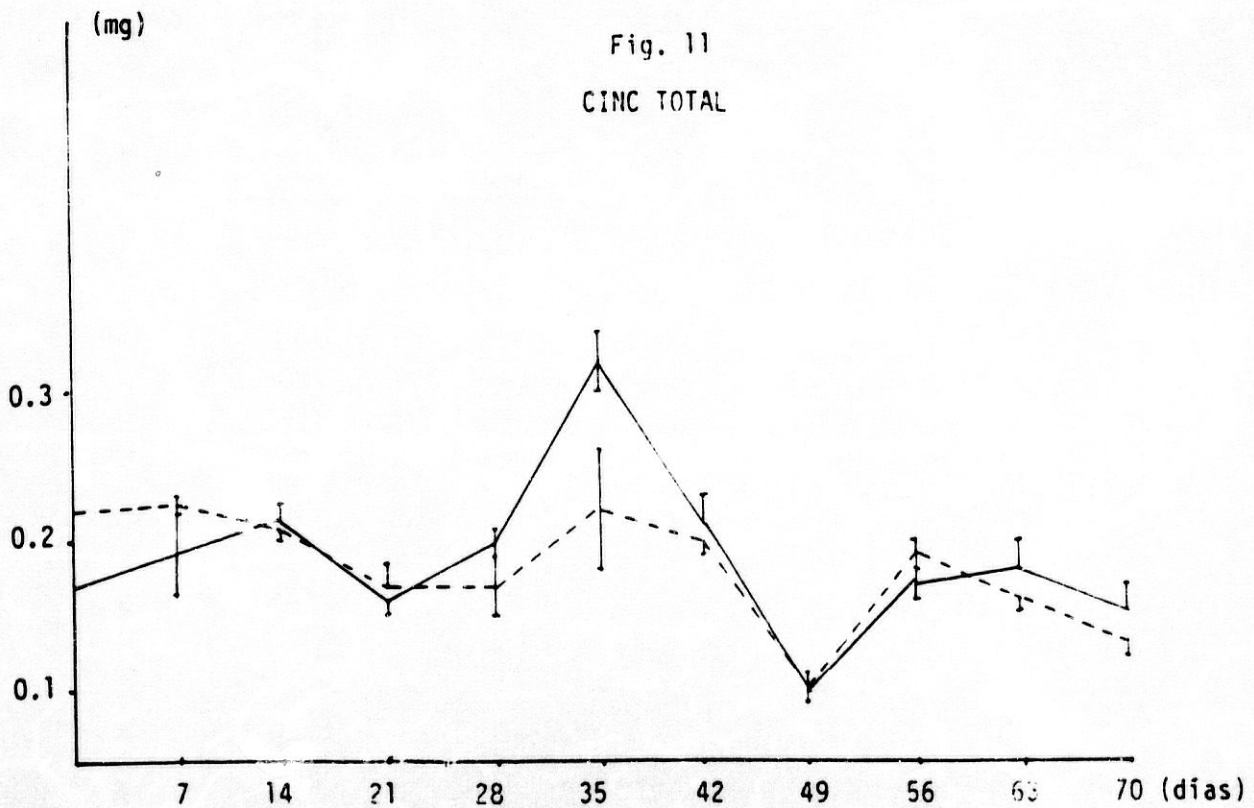
CENIZAS



LONGISSIMUS DORSI

Fig. 11

CINC TOTAL

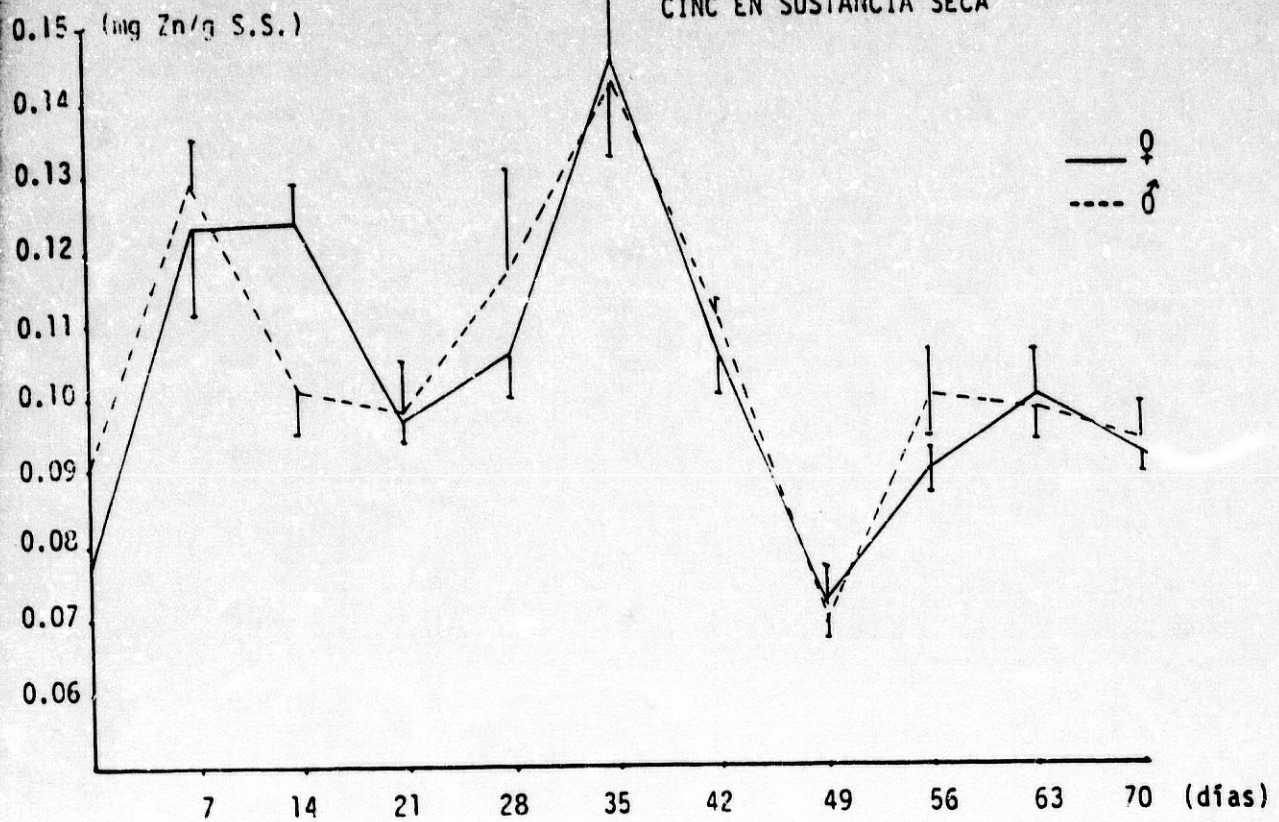




LONGISSIMUS DORSI

Fig. 12

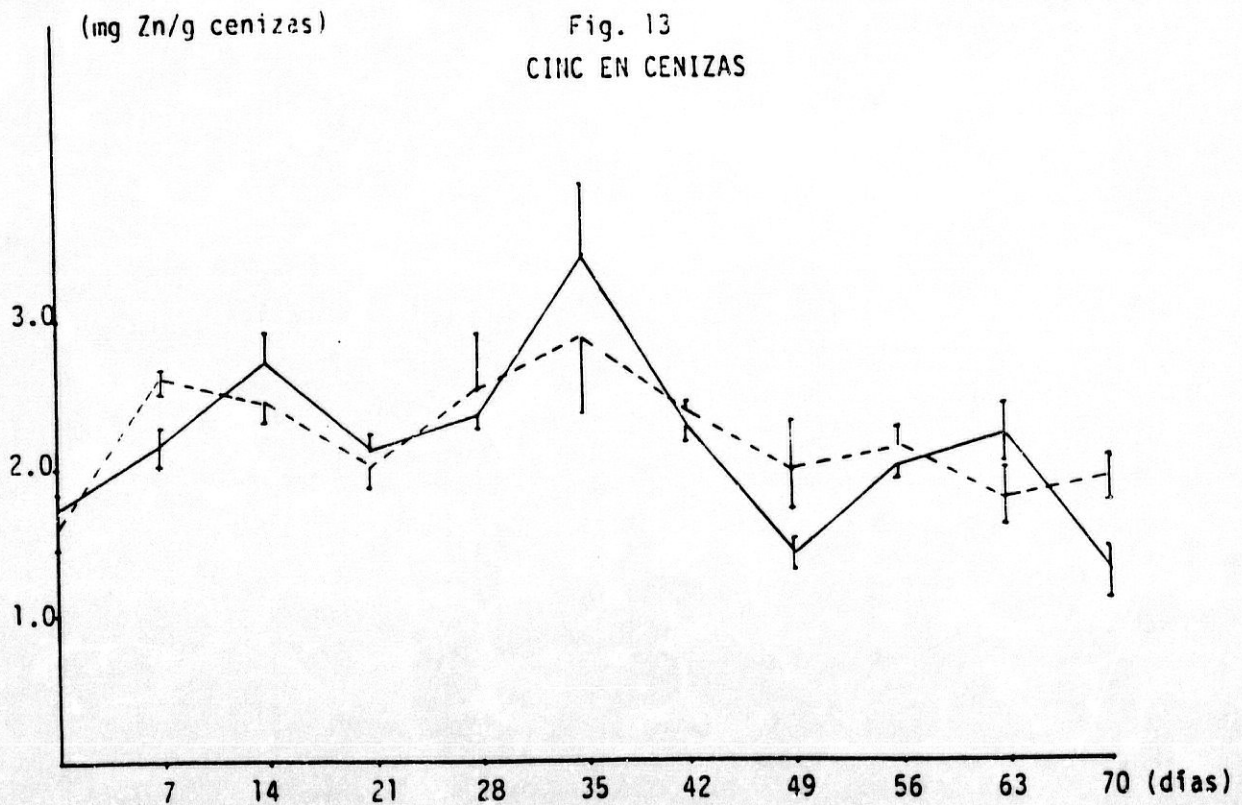
CINC EN SUSTANCIA SECA



LONGISSIMUS DORSI

Fig. 13

CINC EN CENIZAS



en las atrofas, indicaron que los músculos del tronco son más sensibles que los de las extremidades inferiores (Wechsler, 1978).

En la bibliografía consultada no aparece descrito el músculo como posible almacén de Zn ni como un compartimento implicado en la regulación de la homeostasis.

En nuestras condiciones experimentales y cuando se expresa el contenido muscular de Zn/g s.s. o /g ceniza (Fig. 12 y 13) se observa a pesar de las fluctuaciones un aumento del cinc a nivel muscular hasta los 35 días de experiencias.

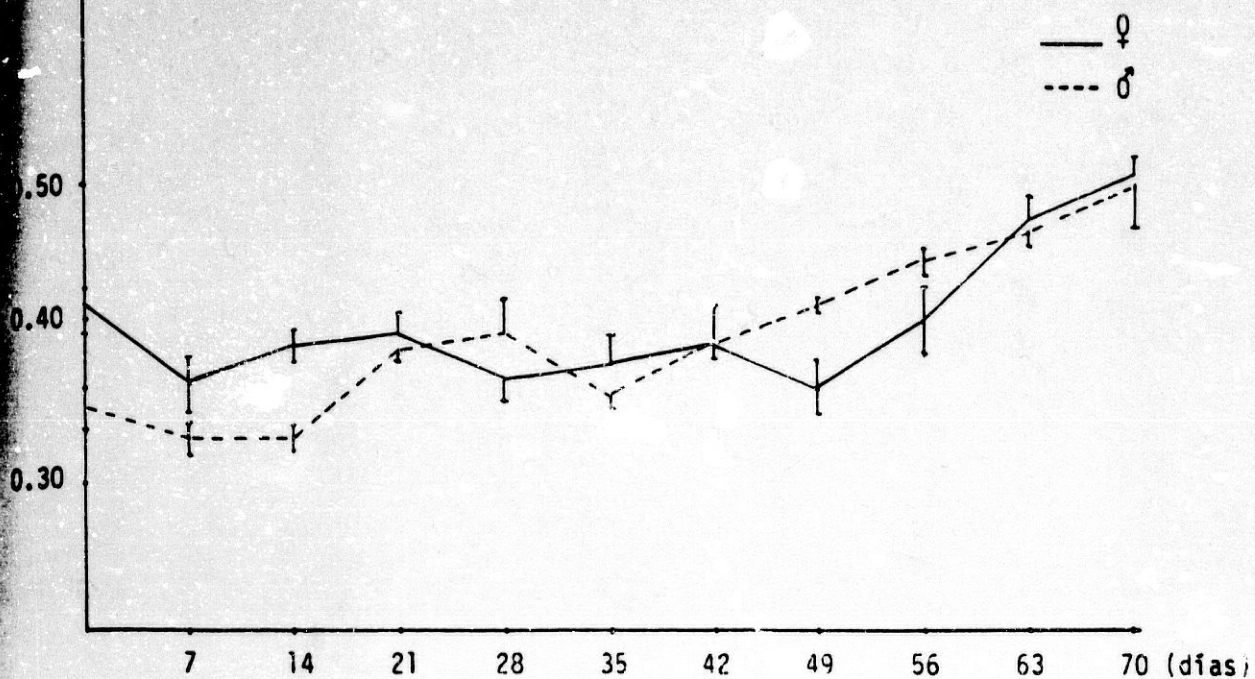
A partir de esta época, en la que se produce una disminución en la ingesta de alimento, debido a la deficiencia de Mg, el contenido muscular de Zn disminuye hasta alcanzar valores análogos a los controles. Estos resultados pueden ser indicativos de que en determinadas circunstancias el músculo podría ser un compartimento de Zn capaz de almacenar y movilizar el ión dependiendo de las necesidades del organismo, y por tanto, participar en la regulación de la homeostasis del catión.

En nuestros resultados se observa que el contenido de cinc en el hueso (tabla IV, Figs. 17-18) expresado por gramos de fémur o gramos de cenizas, fluctúa a lo largo de todo el período experimental estabilizándose en valores inferiores a los control en los últimos dos períodos.

No existe un acuerdo sobre la función del hueso en la homeostasis del Zn, ni sobre el papel del Zn en el metabolismo del tejido esquelético. Para algunos autores

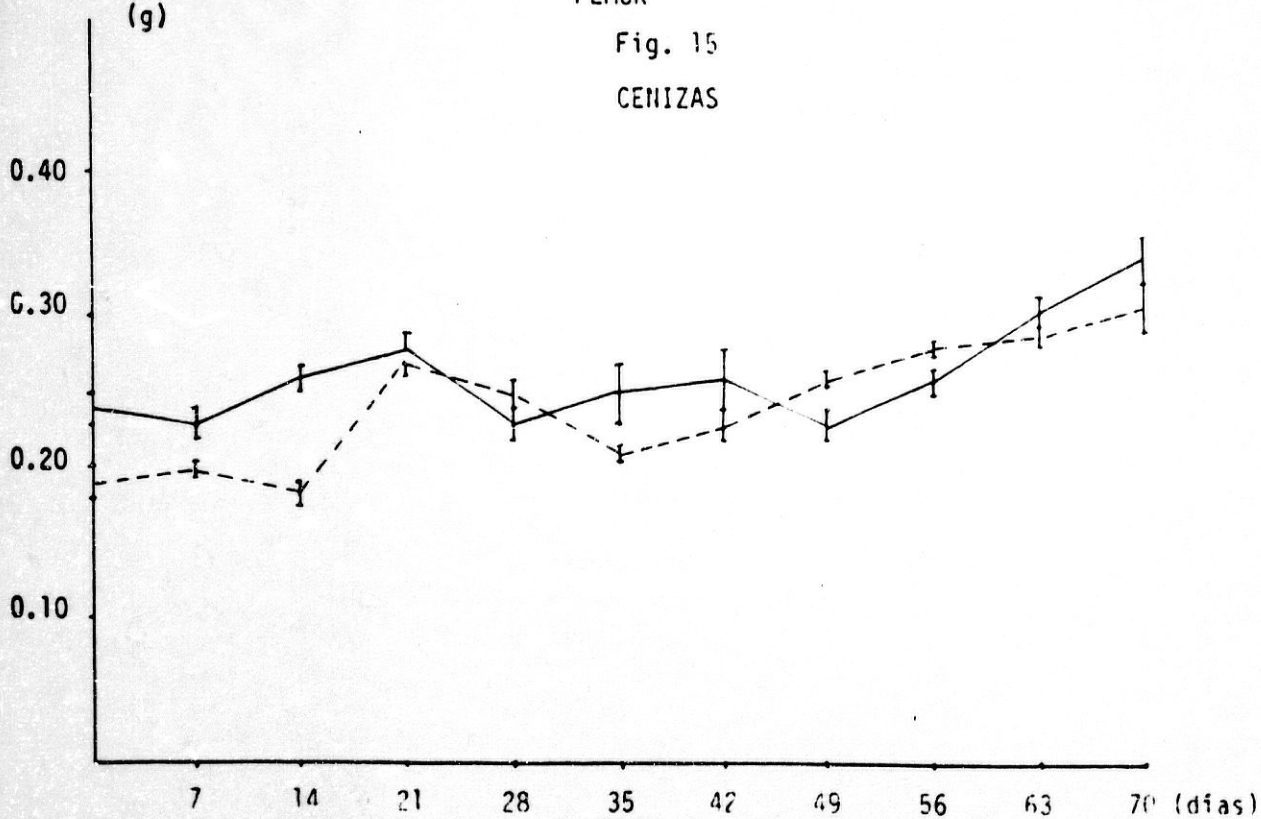
(g)

Fig. 14  
PESO FEMUR



(g)

FEMUR  
Fig. 15  
CENIZAS



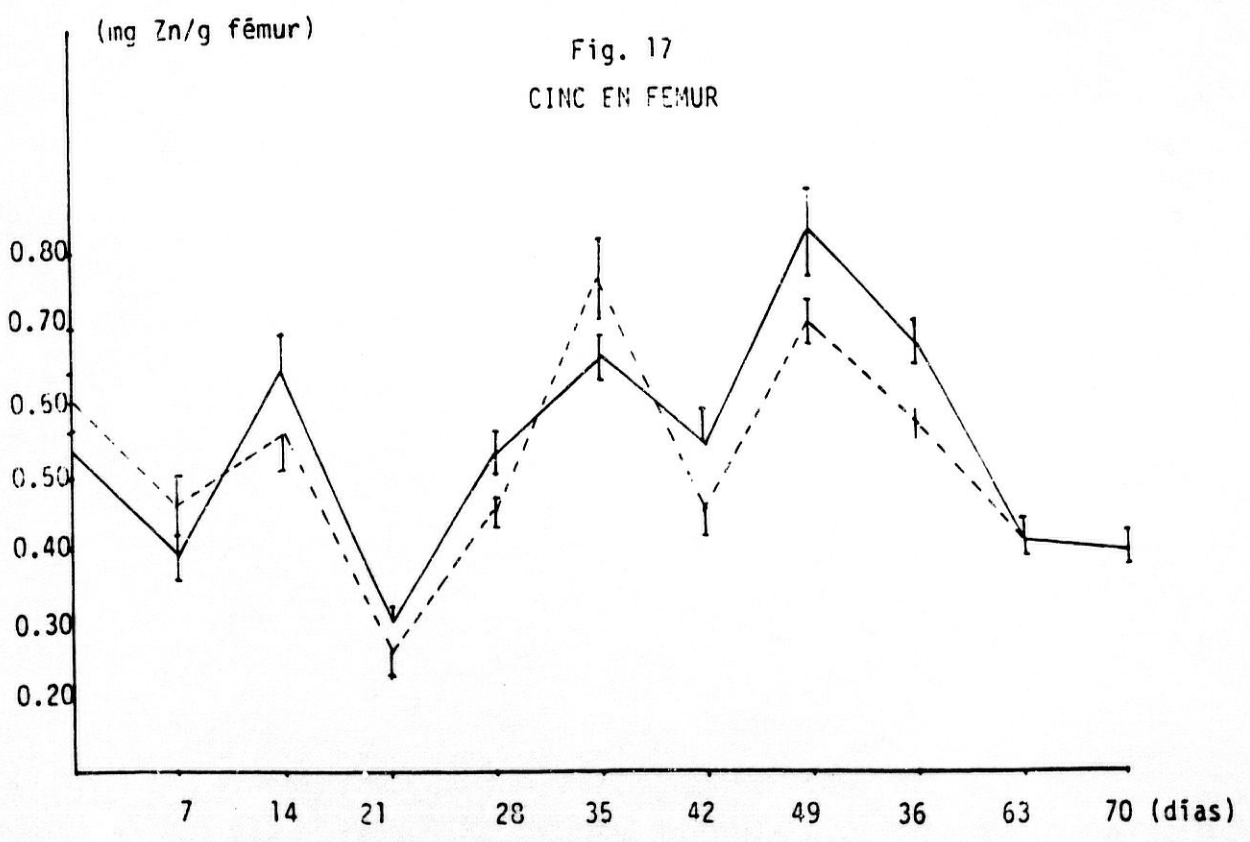
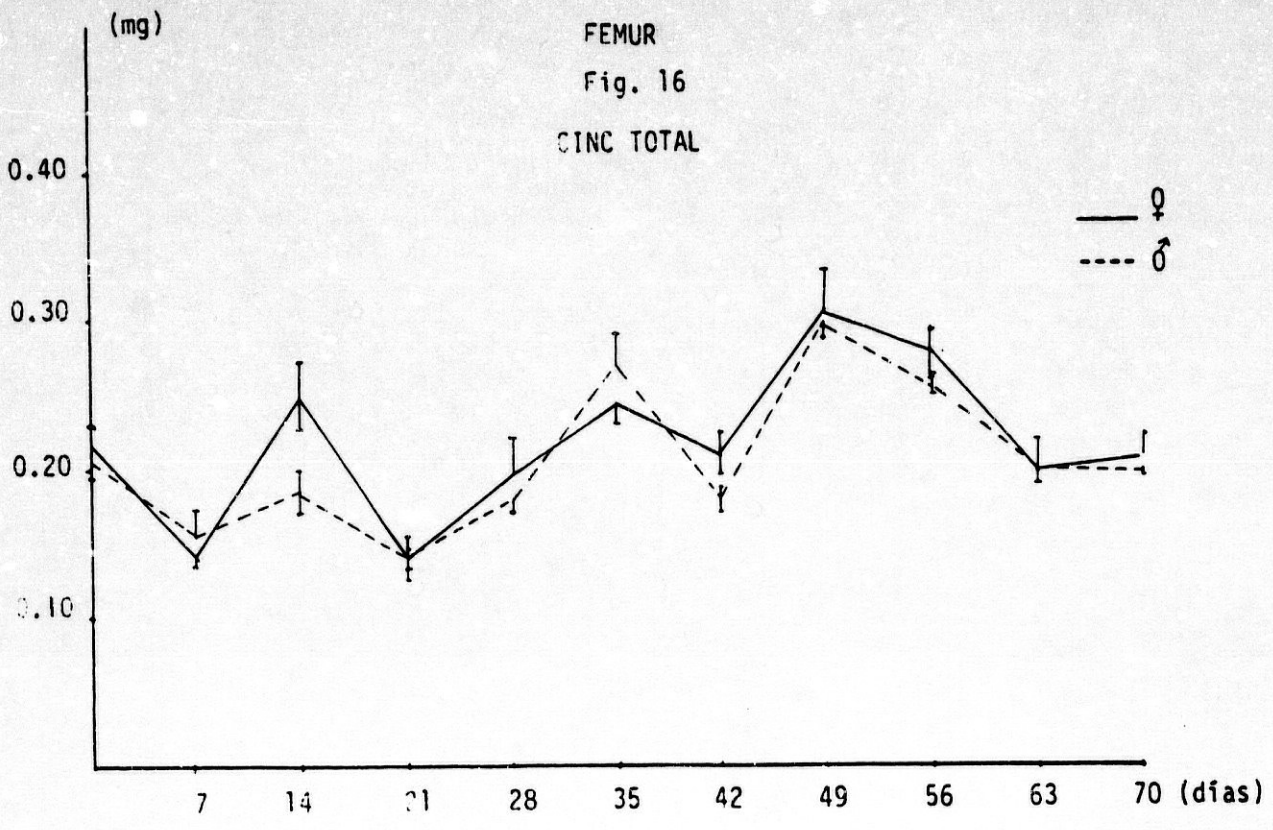
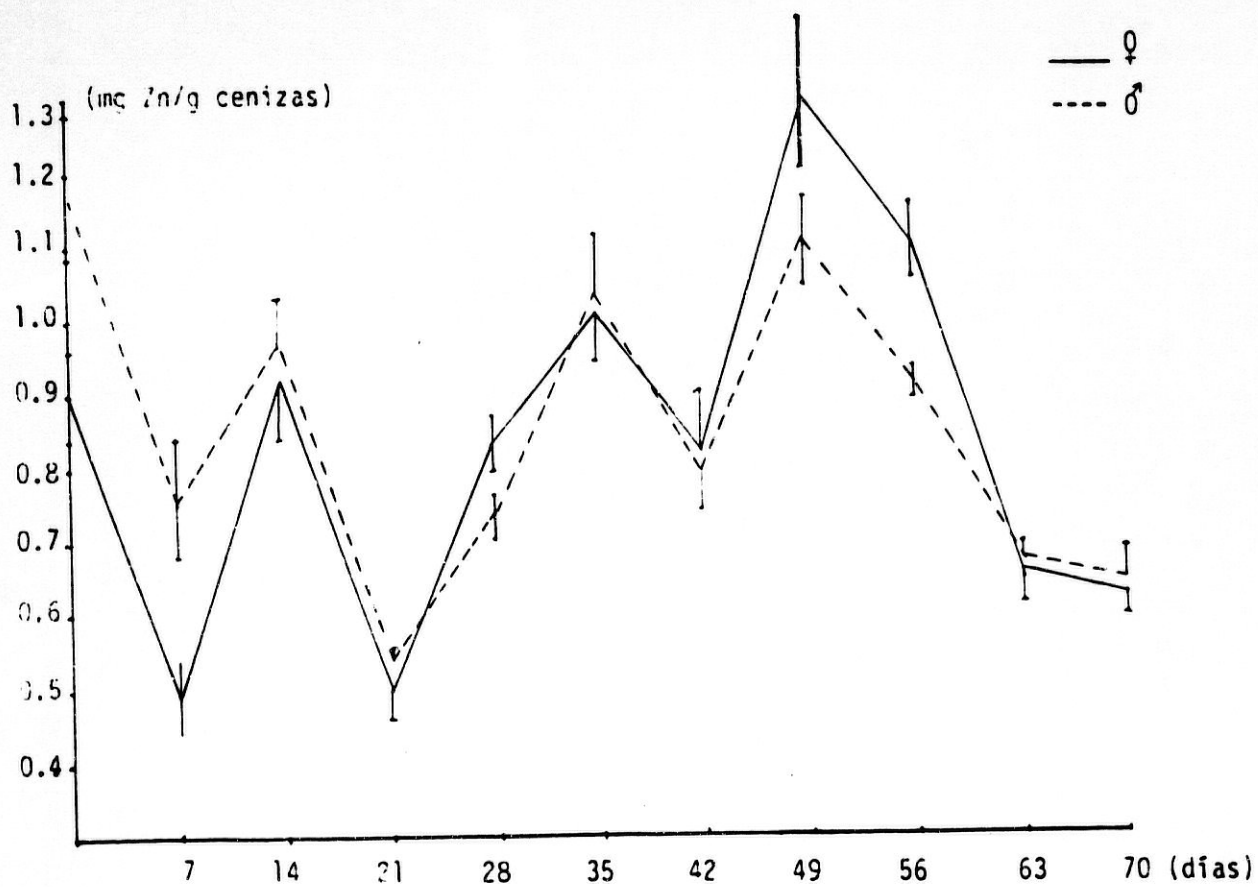


Fig. 18  
CINC EN FEMUR



(Disilvestro y Cousins, 1983) el Zn depositado en los almacenes óseos no es fácilmente movilizable y de ahí que exista una dependencia anormal de un aporte exógeno y regular del elemento.

Para otros, (Hurley y Swenerton, 1971; Brown et al., 1978) el Zn del hueso puede pasar a ser disponible para el metabolismo general.

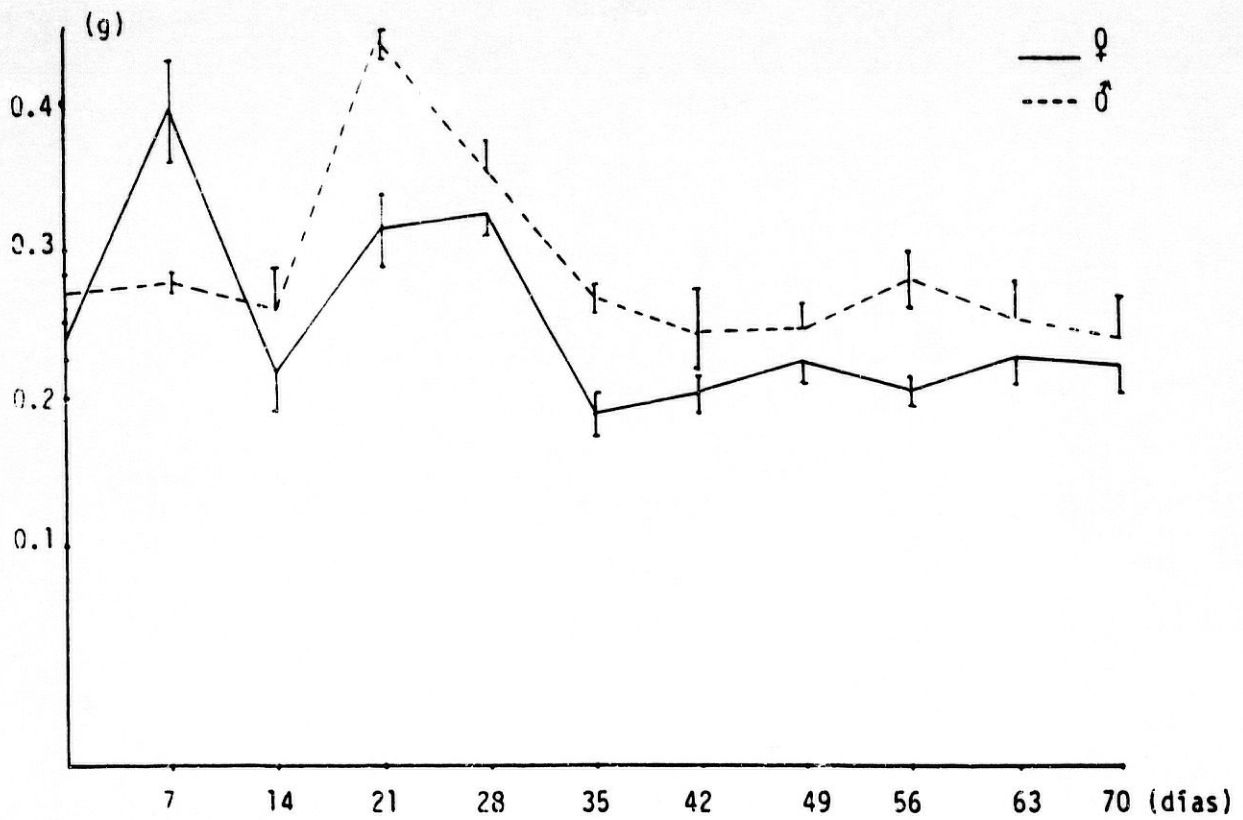
En nuestro caso, los resultados obtenidos muestran una serie de cambios que no presentan ningún tipo de correlación con los parámetros estudiados en este trabajo y pensamos que todos estos cambios deben de estar motivados por la deficiencia de Mg y las alteraciones que conlleva.

El aumento en el contenido en cenizas del riñón (Tabla V, Fig. 20) a medida que avanza la deficiencia, no es debido a un incremento de peso (Fig. 19) del órgano ya que los cambios de peso a lo largo del período experimental no son paralelos al aumento del depósito mineral.

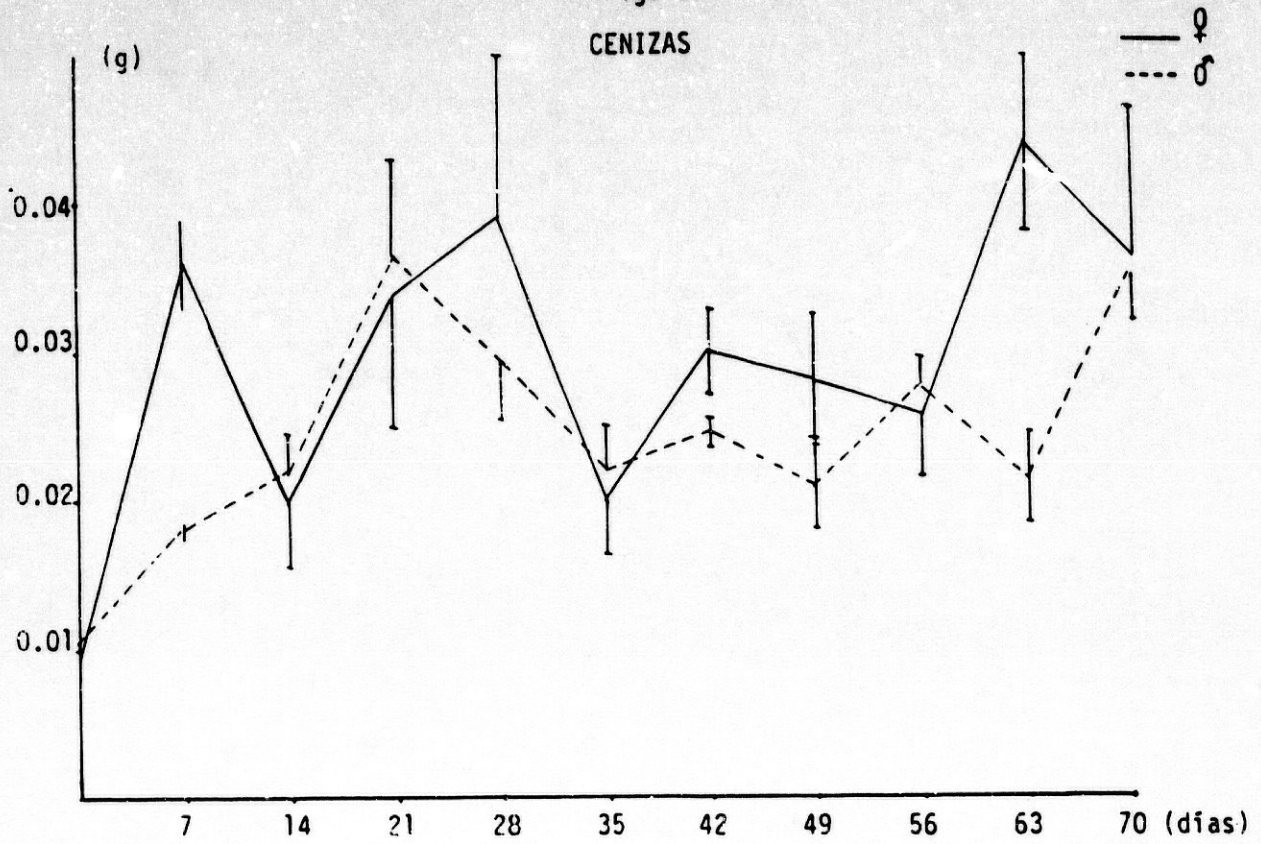
Este aumento de cenizas pensamos que es debido a que la deficiencia de Mg da lugar a la aparición de depósitos de fosfato y oxalato cálcico en los túbulos renales ( Bunce y King, 1978) debido a un bajo valor en la relación Mg/Ca en orina (Lux et al., 1981).

En nuestras condiciones experimentales, observamos que la deficiencia de Mg aumenta significativamente el contenido en Zn del riñón durante el período experimental, incremento que no es proporcional, al igual que las cenizas, por los cambios en el peso del órgano, ya que cuando dicho contenido se expresa por gramo de

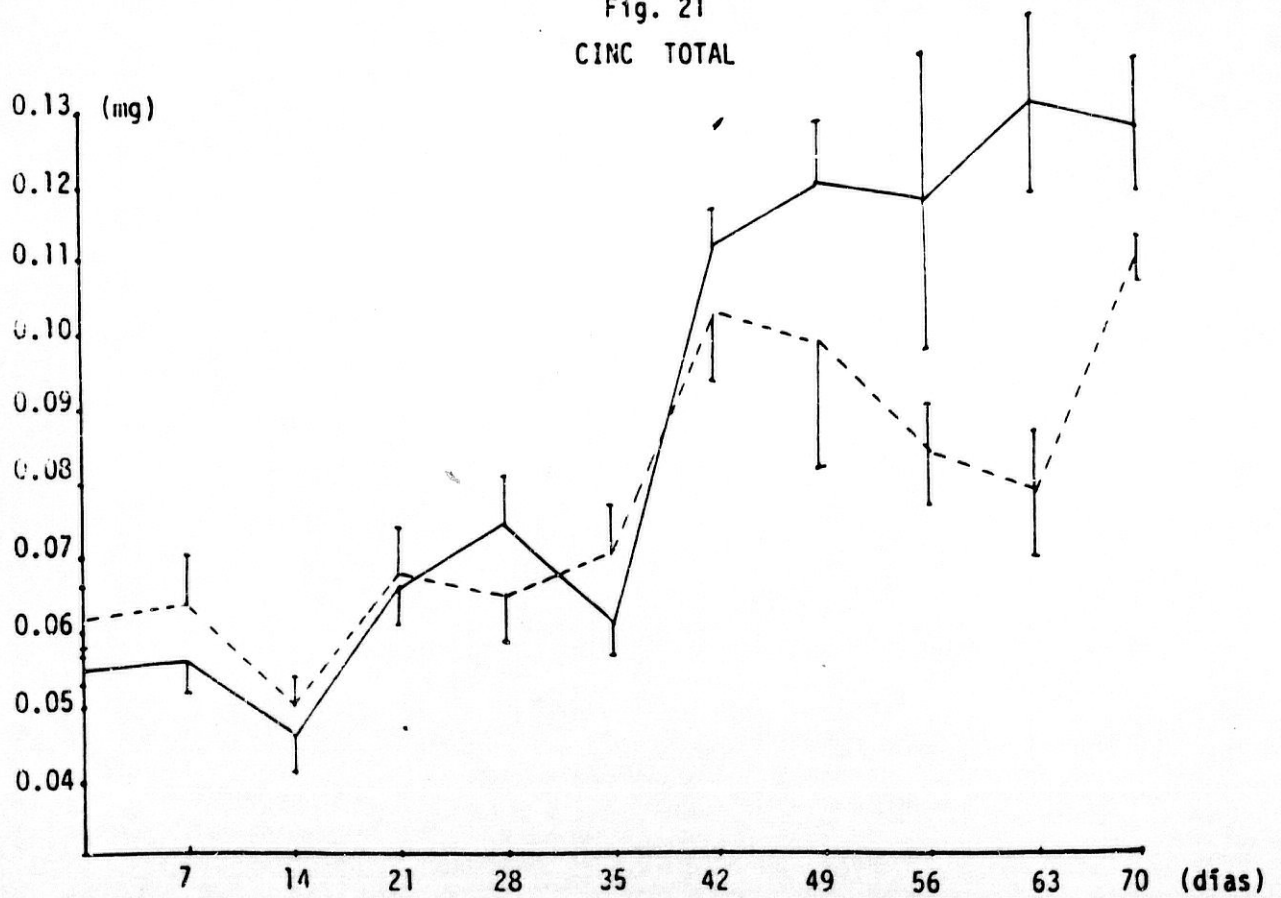
Fig. 19  
PESC RIÑON SECO



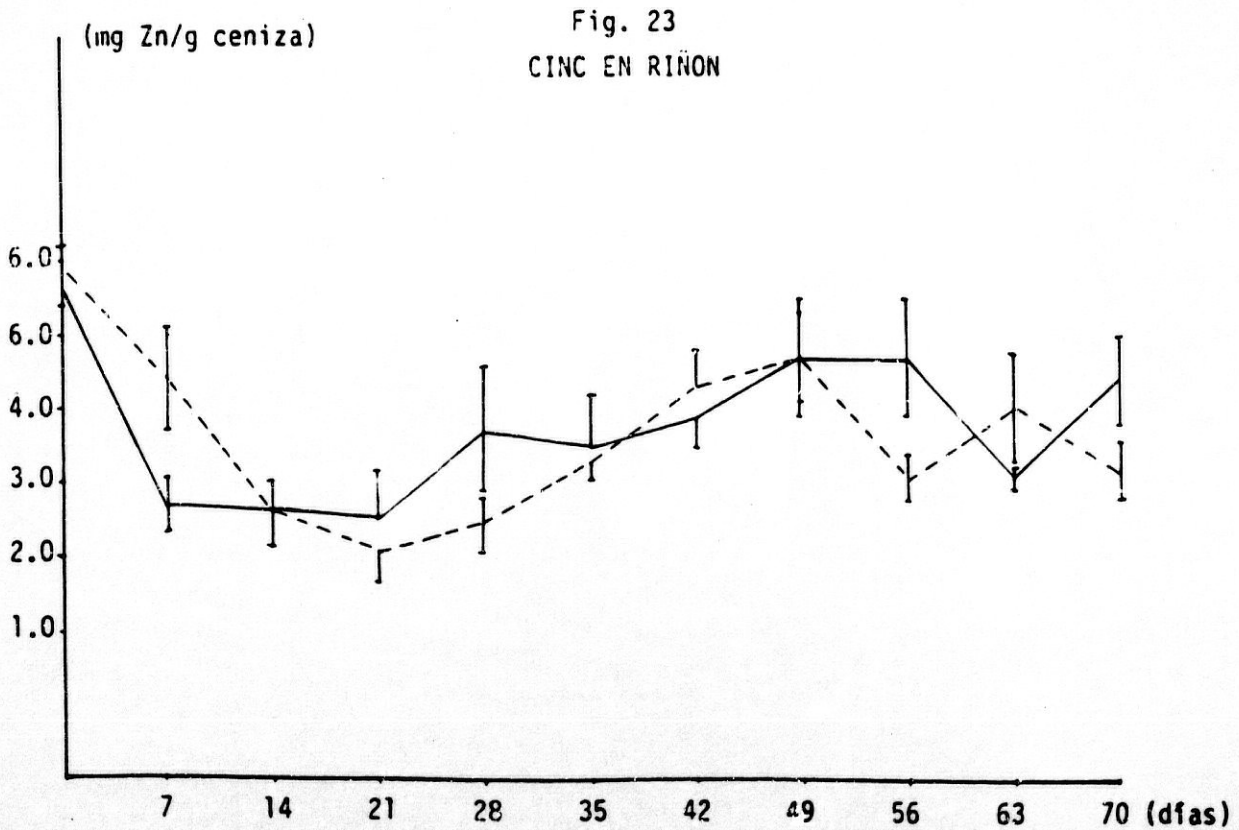
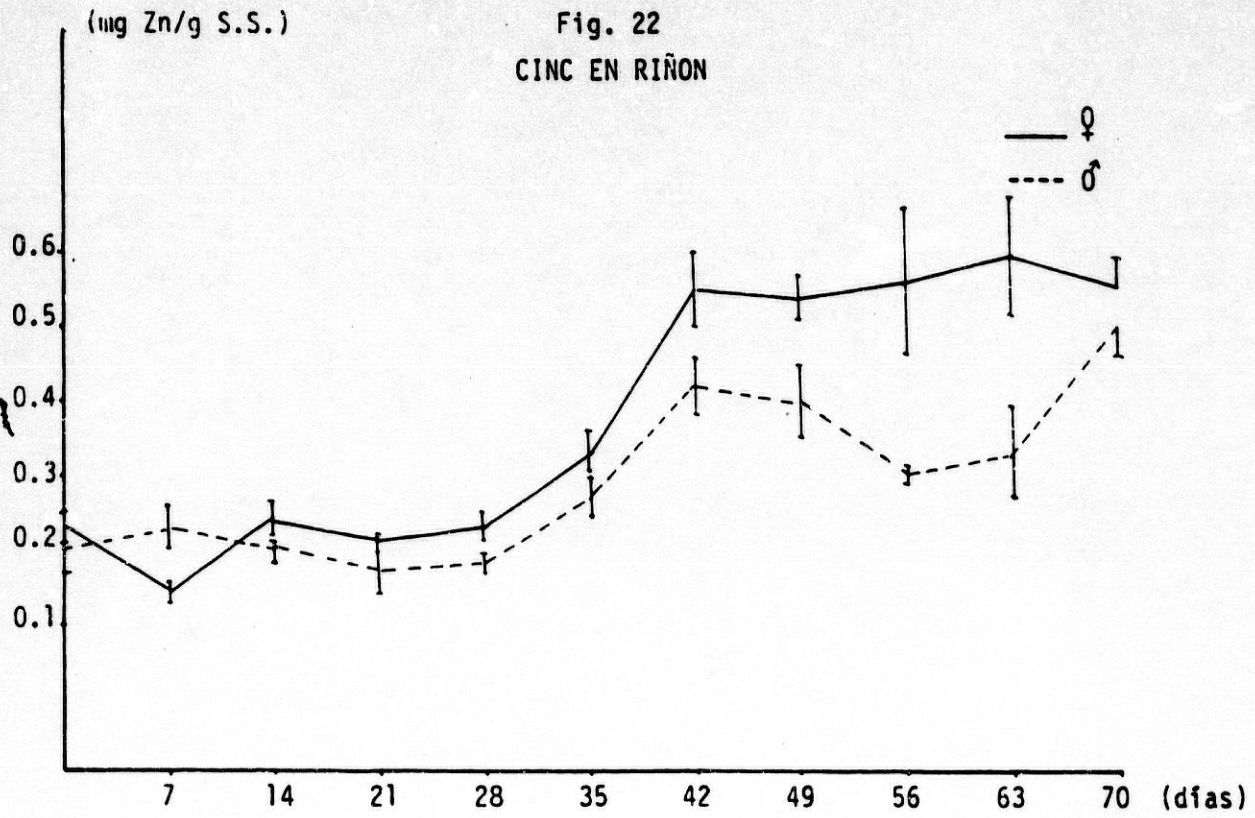
RIÑÓN  
Fig. 20  
CENIZAS



RIÑÓN  
Fig. 21  
CINC TOTAL





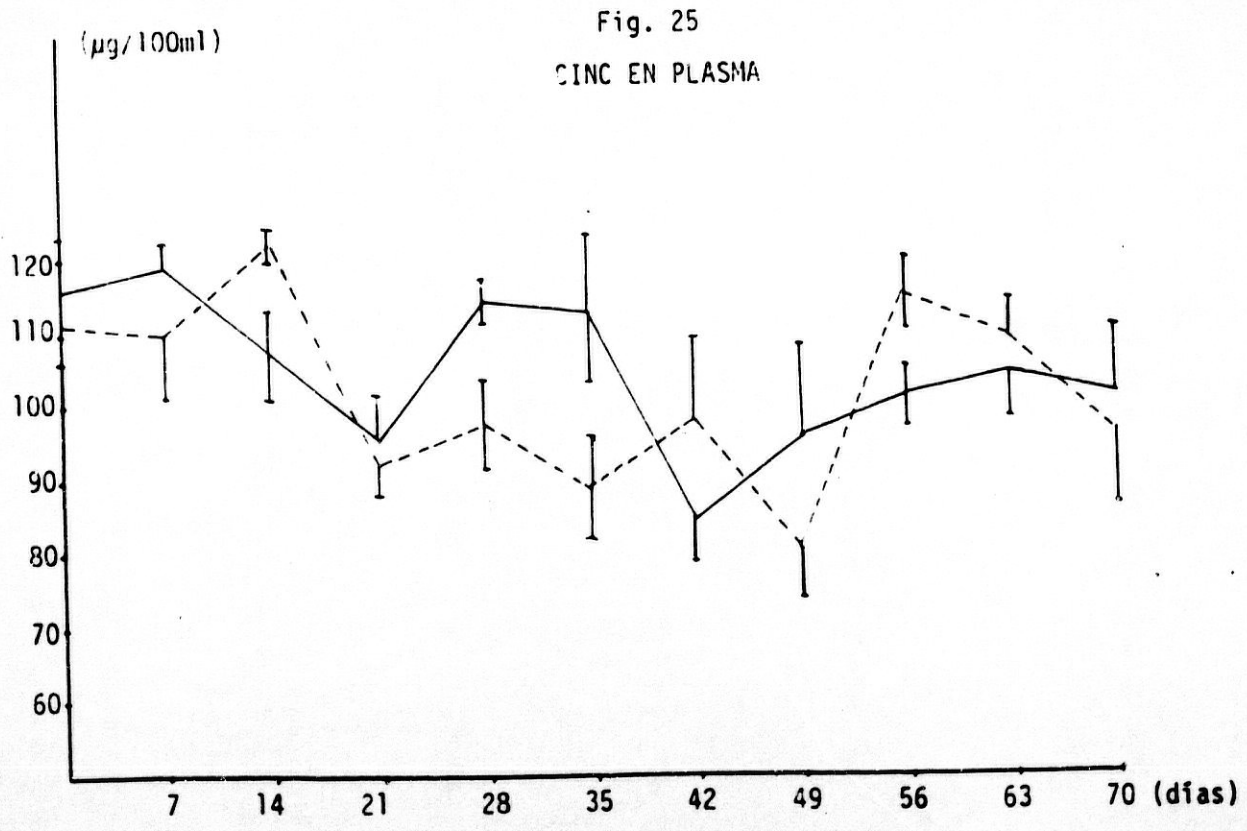
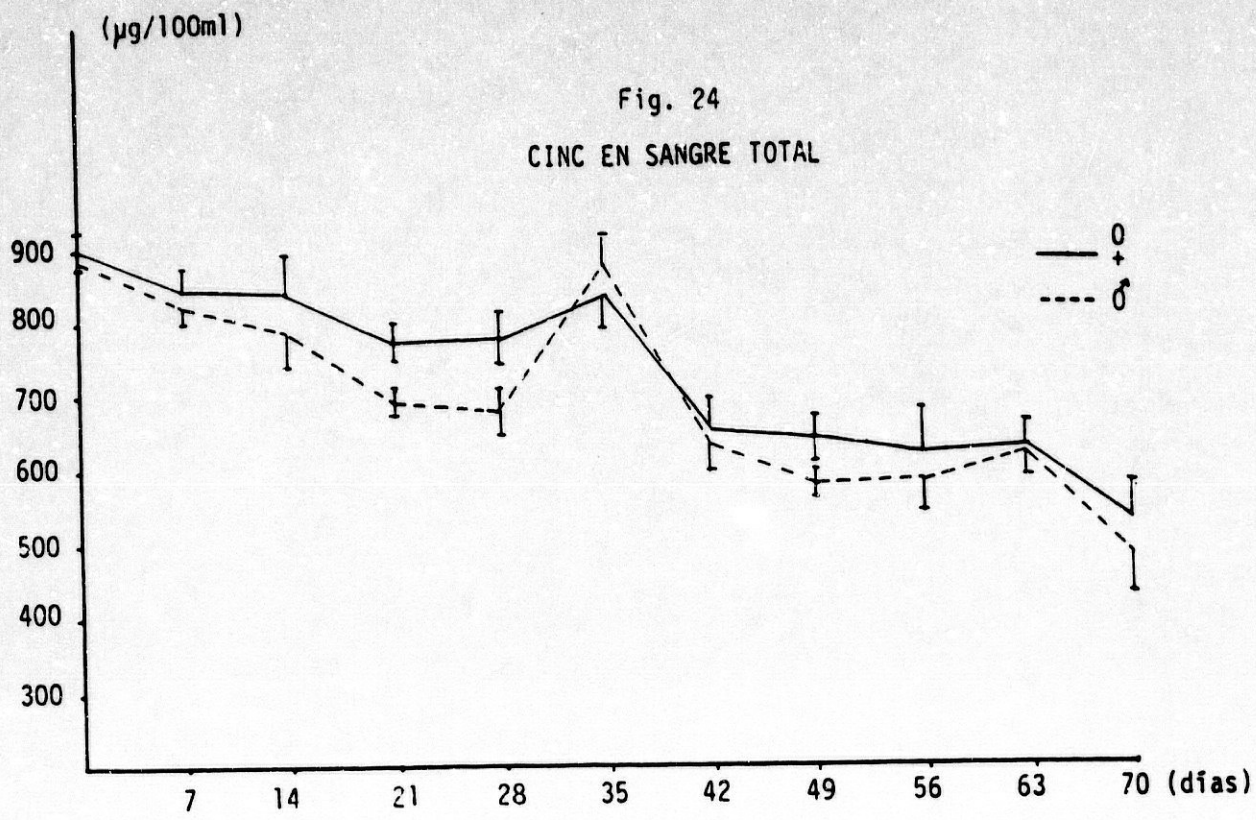


sustancia seca (Fig. 22) se observan aumentos significativos en este parámetro desde los 35 días de experiencia.

Sin embargo, cuando el Zn renal se expresa por gramo de cenizas (Fig. 23) se observa una disminución de este parámetro. El hecho de que el nivel de Zn sea menor cuando se expresa por gramo de cenizas, nos indica que aunque hay acúmulo del ión en riñón el incremento en minerales totales es superior.

Kenney (1981) observa que la deficiencia en Mg da lugar a la presencia de glóbulos rojos anormales, lo cual nos indica que se producen alteraciones en la eritropoyesis. Estudios de Castro (1987) señalan que el déficit del Mg entre otros iones, afecta a la metafase cromosómica, provocando fragilidad e incluso ruptura del cromosoma, por tanto, el estado nutricional interfiere con la estructura de la cromatina y con la expresión genética.

Estos hechos pueden ser los responsables de que en nuestras condiciones experimentales el déficit de Mg en la dieta provoque alteraciones en la eritropoyesis que conducirían a una disminución en el contenido de Zn intracelular responsable del descenso observado en sangre total (Tabla 6, Fig. 24) dado que los niveles plasmáticos (Fig. 25) del ión a pesar de que fluctúan a lo largo del período experimental, se producen variaciones que no son estadísticamente significativas en la mayor parte de los días analizados.



6.-CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

1.- La deficiencia de Mg provoca un incremento significativo en el Coeficiente de Digestibilidad Aparente (CDA) de Zn.

2.- En nuestras condiciones experimentales, el músculo constituye un compartimento capaz de almacenar y movilizar Zn dependiendo de las necesidades del organismo y por tanto participar en la regulación de la homeostasis del catión.

3.- La deficiencia de Mg da lugar a un aumento significativo en el contenido renal de Zn a partir de los 35 días de experiencia.

4.- Las alteraciones hemáticas provocadas por la deficiencia de Mg conducen a una disminución en el contenido intraeritrocitario de Zn.

7.- BIBLIOGRAFIA

## 7. BIBLIOGRAFIA.

- Aamodt, R. L., Rumble, W. F., Johnston, G.I., Markley, E. J. y Henkin, R. I. (1981) "Human zinc absorption is age dependent". Fed. Proc. 40, 940 (abstr.).
- Aitken, J. M. (1976) "Factors affecting the distribution of zinc in the human skeleton". Calcif. Tiss. Res. 20, 23-30.
- Alexander, J., Aaseth, J., Refsuik, T. (1981) "Excretion of zinc in rat bile - a role of glutathione". Acta Pharmacol. 49, 190-194.
- Allen, J. I., y, N. E. y McClain, C. J. (1981) "Severe zinc deficiency in humans: association with a reversible T-Lymphocyte dysfunction". Ann. Intern. Med., 95, 154-157.
- Allen,, J. I., Bell, E. y Boosalis, M. G. (1985) "Association between urinary zinc excretion and lymphocyte dysfunction in patients with lung cancer". Am. J. Med., 79, 209-215.
- Antonson, D. L., Barak, A. J. y Vanderhoff, J. A. (1979) "Determination of the site of zinc absorption in rat small intestine". J. Nutr. 09, 142-147.
- Aranda, P., López-Jurado, M., Llopis, J., Mataix, F.J. y Urbano, G. (1987) "Nutritive utilization of calcium and magnesium in magnesium-deficient rats. A recovery study". J. Nutr. Sci. Vitaminol., 33, 451-460.
- Assadi, F. K. y Ziai, M. (1986) "Zinc status of infants with fetal alcohol syndrome". Pediatr. Res., 20, 551-554.

## 7. BIBLIOGRAFIA.

- Aamodt, R. L., Rumble, W. F., Johnston, G.I., Markley, E. J. y Henkin, R. I. (1981) "Human zinc absorption is age dependent". *Fed. Proc.* 40, 940 (abstr.).
- Aitken, J. M. (1976) "Factors affecting the distribution of zinc in the human skeleton". *Calcif. Tiss. Res.* 20, 23-30.
- Alexander, J., Aaseth, J., Refsuik, T. (1981) "Excretion of zinc in rat bile - a role of glutathione". *Acta Pharmacol.* 49, 190-194.
- Allen, J. I., y, N. E. y McClain, C. J. (1981) "Severe zinc deficiency in humans: association with a reversible T-Lymphocyte dysfunction". *Ann. Intern. Med.* 95, 154-157.
- Allen, J. I., Bell, E. y Boosalis, M. G. (1985) "Association between urinary zinc excretion and lymphocyte dysfunction in patients with lung cancer". *Am. J. Med.*, 79, 209-215.
- Antonson, D. L., Barak, A. J. y Vanderhoff, J. A. (1979) "Determination of the site of zinc absorption in rat small intestine". *J. Nutr.* 09, 142-147.
- Aranda, P., López-Jurado, M., Llopis, J., Mataix, F.J. y Urbano, G. (1987) "Nutritive utilization of calcium and magnesium in magnesium-deficient rats. A recovery study". *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 33, 451-460.
- Assadi, F. K. y Ziai, M. (1986) "Zinc status of infants with fetal alcohol syndrome". *Pediatr. Res.*, 20, 551-554.





MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART  
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS  
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a  
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

## 7. BIBLIOGRAFIA.

- Aamodt, R. L., Rumble, W. F., Johnston, G.I., Markley, E. J. y Henkin, R. I. (1981) "Human zinc absorption is age dependent". Fed. Proc. 40, 940 (abstr.).
- Aitken, J. M. (1976) "Factors affecting the distribution of zinc in the human skeleton". Calcif. Tiss. Res. 20, 23-30.
- Alexander, J., Aaseh, J., Refsuik, T. (1981) "Excretion of zinc in rat bile - a role of glutathione". Acta Pharmacol. 49, 190-194.
- Allen, J. I., y, N. E. y McClain, C. J. (1981) "Severe zinc deficiency in humans: association with a reversible T-Lymphocyte dysfunction". Ann. Intern. Med., 95, 154-157.
- Allen, J. I., Bell, E. y Boosalis, M. G. (1985) "Association between urinary zinc excretion and lymphocyte dysfunction in patients with lung cancer". Am. J. Med., 79, 209-215.
- Antonson, D. L., Barak, A. J. y Vanderhoff, J. A. (1979) "Determination of the site of zinc absorption in rat small intestine". J. Nutr. 89, 142-147.
- Aranda, P., Lopez-Jurado, M., Llopis, J., Mataix, F.J. y Urbano, G. (1987) "Nutritive utilization of calcium and magnesium in magnesium-deficient rats. A recovery study". J. Nutr. Sci. Vitaminol., 33, 451-460.
- Assadi, F. K. y Ziai, M. (1986) "Zinc status of infants with fetal alcohol syndrome". Pediatr. Res., 20, 551-554.

Atkin-Thor, E., Goddard, B. W., O'Nion, J., Stephen, R. L. y Kolff, W. J. (1978) "Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients". Am. J. Clin. Nutr. 31, 1948-1951.

Auld, D. S., Kawaguchi, H., Livingston, D. M. y Vallee, B. L. (1974) "Reverse transcriptase from avian myeloblastosis virus: a zinc metalloenzyme". Biochem. biophys. Res. Commun. 57, 967-972.

Auld, D. S., Kawaguchi, H., Livingston, D. M. y Vallee, B. L. (1974) "RNA dependent DNA polimerase (reverse transcriptase) from avian myeloblastosis virus: a zinc metalloenzyme". Proc. natn. Acad. Sci. USA, 71, 2091-2095.

Bergman, B. (1970) "The distribution and concentration of zinc and the effect of zinc deficiency in the mammalian body". Odont. Rev. 21, 3-54.

Bettger, W. J., y O'Dell, B. L. (1981) "A critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes". Life Sci., 26, 1425-1438.

Bodgen, J. D., Oleske, J. M., Munves, E. M., Lavenhan, M. A., Bruening, K. S., Kemp, F. W., Holding, K. J., Denny, T. N. y Louria, D. B. (1987) "Zinc and immunocompetence in the elderly: Baseline data on zinc nutriture and immunity in unsupplemented subjects". Am. J. Clin. Nutr. 46, 101-109.

Boling, J.A., Bradley, N. W., Ely, D. H. y Cross, D. L. (1976) "Continuous and non-continuous feeding of thyroprotein to

finishing stress". J. Anim. Sci., 37, 588-601.

Brown, E. D., Chan, W. y Smith, J. C. Jr. (1978) "Bone mineralization during a developing zinc deficiency". Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 157, 211-214.

Bunker, V. W., Hinks, L. J., Stansfield, M. F., Lawson, M. S. y Clayton, B. E. (1987). "Metabolic balance studies for zinc and copper in housebound elderly people and the relationship between zinc balance and leukocyte zinc concentrations". Am. J. Clin. Nutr., 46, 353-359.

Bunce, G.E. y King, G. A. (1978). "Isolation and partial characterization of kidney stone matrix induced by magnesium deficiency in the rat". Exp.Mol. Pathol., 28, 322-325.

Buxaderas, S. y Farné, R. (1985) "Importancia del cinc en la alimentación humana". Nutrición Clínica, (V) 4, 61-70.

Calhoun, N.R., Smith, J.C.Jr. y Becker, K.L. (1974) "The role of zinc in bone metabolism". Clin. Orthoped., 103, 212-234.

Casey, C.E., Hambidge, K. M., Walravens, P. A. (1979) "Zinc binding in human duodenal secretions". J. Pediatr., 95, 1008-1010.

Castro, C. E. (1987) "Nutrient effects on DNA and chromatin structure". Ann. Rev. Nutr. 7, 407-421.

Cavdar, A. O. (1983) "DiGeorge syndrome and fetal alcohol syndrome". Am J. Dis. Child., 137, 806 (lett.).

Chan, W., Calhoun, N. R., Howard, M. P., Smith, J. C. Jr.

(1979) "Zinc retention, plasma and bone zinc concentration: affected by level of dietary protein in rats". Fed. Proc., 38, 1998 (Abstr.).

Chesters, J. K. (1974) "Biochemical function of zinc with emphasis on nucleic acid metabolism and cell division". Trace element metabolism in animals 2.

Chesters, J. K. & Will, M. (1978) "Effect of age, weight and adequacy of zinc intake on the balance between alkaline ribonuclease inhibitor in various tissues of the rat". Br. J. Nutr. 39, 375-382.

Chesters, J. K. (1978) "Biochemical functions of zinc in animals". Wld. Rev. Nutr. Diet., 32, 135-164.

Chesters, J. K. & Will, M. (1981) "Zinc transport proteins in plasma". Br. J. Nutr. 46, 111-118.

Cousins, R. J. (1976) "Zinc thionein and heritable diseases associated with aberrant zinc metabolism". Lancet, 2, 686-687.

Cousins, R. J. & Smith, K. T. (1980) "Zinc-binding properties of bovine and human milk in vitro: influence of changes in zinc content". Am. J. Clin. Nutr., 33, 1083-1087.

Cousins, R. J. (1982) "Mechanism of zinc absorption". Clinical, Biochemical and Nutritional Aspects of trace elements, 117-128.

Cousins, R. J. (1983) "Metallothionein aspects related to

copper and zinc metabolism". J. Inher. Metab. Dis., 6, en Prensa.

Cousins, R. J. (1985) "Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metalloionein and ceruloplasmin". Physiol. Rev., 65, 238-309.

Dancis, J., Springer, D. y Cohan, S. Q. (1971) "Fetal homeostasis in maternal malnutrition II. Magnesium deprivation". Pediatr. Res. 5, 131-136.

Das, I., Burch, R. E. y Hahn, H. K. J. (1984) "Effects of zinc deficiency on ethanol metabolism and alcohol and aldehyde dehydrogenase activities". J. Lab. Clin. Med., 104, 610-617.

Davila, P. y Tabernero, J. M. (1977) "Fisiopatología del magnesio I y II". Met. Clin., 69, 163-206.

Disilvestro, R. A. y Cousins, R. J. (1983) "Physiological ligands for copper and zinc". Ann. Rev. Nutr., 3, 261-288.

Dixon, M. y Webb, E. C. (1979) "Enzymes" N.Y. Academic., 1116.

Duchateau, J., Delepresse, G., Unigens, R. y Collet, H. (1981) "Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people". Am. J. Med., 70, 1001-1004.

Duncan, J. R. y Dreosti, I. E. (1976) "A proposed site of action for zinc in DNA synthesis". J. comp. Path., 86, 81-85.

Durham, y Palmiter, (1981) "Transcriptional regulation of mouse metallothionein-I gene by heavy metals". J. Biol. Chem., 256, 5712-57116.

Durning, J. V. G. A. (1983) "Body composition and energy expenditure in elderly people". Nutritional problems of the elderly, 16-30.

Edwards, H. M. (1966) "The effect of protein source in the diet on Zn absorption and excretion by chickens". Poultry Sci., 45, 421-422.

Erdman, J. W. Jr., Forbes, R. M. y Kondo, H. (1983) "Zinc bioavailability from processed soybean products". ACS Symposium Series 210. Nutritional bioavailability of zinc, 185-196.

Evans, G. W., Grace, C. I. y Uotava, H. J. (1975) "A proposed mechanism for zinc absorption in the rat". Am. J. Physiol., 228, 501-505.

Evans, G. W. y Johnson, P. E. (1978) "Copper and zinc binding ligands in the intestinal mucosa". Kirchgessner, Trace element metabolism in man and animals, 3.

Evans, G. W. y Johnson, P. E. (1980a) "Characterization and quantitation of a zinc-binding ligand in human milk". Pediatr. Res., 14, 876-880.

Evans, G. W. y Johnson, P. E. (1980b) "Zinc absorption in rats

fed a low-protein diet and a low-protein diet supplemented with tryptophan or picolinic acid". *J. Nutr.*, 110, 1076-1080.

Everett, G. y Appgar, J. (1987) "Enzymes as indicators of zinc status". *Trace element-Analytical Chemistry in Medicine and Biology*, 4, 283-288.

Failla, M. L. y Cousins, R. J. (1978) "Zinc uptake by isolated rat liver parenchymal cells". *Biochim. Biophys. Acta.*, 538, 435-444.

Failla, M. L. y Cousins, R. J. (1978) "Zinc accumulation and metabolism in primary cultures of rats liver cells: regulation by glucocorticoids". *Biochim. Biophys. Acta*, 543, 293-304.

Falchuk, K. H., Mazus, b., Ulpino, L. y Vallee, B. L. (1976) "E. gracilis DNA-dependent RNA polymerase II: a zinc metalloenzyme". *Biochemistry*, 15(20), 4468-4475.

Falchuk, K. H. (1977) "Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins". *N. Engl. J. Med.*, 296, 1129-1134.

Fleet, J. C., Quereshi, M. A., Dietert, R. R. y McCormick, C. C. (1988) "Tissue-specific accumulation of metallothionein in chickens as influenced by the route of zinc administration". *J. Nutr.*, 118, 176-182.

Flynn, A., Martier, S. S., Sokol, R. J., Miller, S. I., Golden, N. L. y Villano, B. C. (1981) "Zinc status of pregnant alcoholic women: a determinant of fetal outcome".



Lancet, 1, 572-574.

Food and Nutrition Board (1974) "Recommended dietary allowance". National Academy of Science, 8th rev. ed., 99-101.

Forbes, R. M., Parker, H. M. y Erdman, J. W. Jr. (1984) "Effects of dietary phytate, calcium and magnesium levels on zinc bioavailability to rats". J. Nutr., 114, 1421-1425.

Fraker, P. J., Haas, S. M. y Luecke, R. W. (1977) "Effect of zinc deficiency on the immune response of the young adult A/J mouse". J. Nutr., 107, 1889-1895.

Freeland, J. H. y Cousins, R. J. (1976) "Zinc content of selected food". J. Am. diet. Ass., 68, 526-529.

Freeland-Graves, J. H., Ebangit, M. L. y Hendrickson, P. J. (1980) "Alteration in zinc absorption and salivary sediment zinc after lacto-ovo vegetarian diet". Am. J. clin. Nutr., 33, 1757-1766.

Gebhard, R. L., Karadouni, R., Frigge, W. F. y McClain, C. J. (1983) "The effect of severe zinc deficiency on activity of intestinal disaccharidases and 3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in the rat". J. Nutr., 113, 855-859.

Gerhard, E. V. (1957) "Histochemical studies on zinc in the human pancreas in diabetes mellitus". Acta Pathol. Microbiol. Scand., 41, 381-392.

Giroux, E. L. y Henkin, R. I. (1972) "Competition for zinc

among serum albumin and aminoacids". *Biochem. Biophys. Acta*, 273, 64-72.

Giroux, E. L. y Prakash, N. J. (1977) "Influence of zinc-ligand mixtures on serum zinc levels in rats". *J. Pharm. Sci.*, 66, 391-392.

Greger, J. L. y Snedeker, S. m. (1968) "Effect of dietary protein and phosphorus levels on the utilization of zinc, copper and manganese by adult males". *J. Nutr.*, 110, 2243-2253.

Haeflein, K. A. y Rasmussen, A. L. (1977) "Zinc content of selected foods". *J. Am. diet. Ass.*, 70, 610-616.

Hahn, C. y Evans, G. W. (1973) "Identification of a low molecular weight Zn complex in rat intestine". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 144, 793-795.

Halsted, J. AA., Smith, J. C. Jr. e Irwin, M. I. (1974) "*J. Nutr.*", 104, 345-378.

Hambigde, K. M., Hambigde, C., Jacobs, M. y Baum, J. D. (1972) "Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth and hypogeusia in children". *Pediatr. Res.*, 6, 868-875.

Hansen, M. A., Fernandes, G. y Good, R. A. (1982) "Nutrition and immunity: the influence of diet on autoimmunity and the role of zinc in the immune response". *Ann. Rev. Nutr.*, 2, 151-177.

Harland, B. F. y Peterson, M. (1978) "Nutritional status of

lacto-ovo vegetarian Trappist monks". J. Am. diet. Ass., 72, 259-264.

Hazell, T. (1985) "Minerals in foods: dietary sources, chemical forms, interactions, bioavailability". Wld. Rev. Nutr. Diet., 46, 1-123.

Henkin, R. I. (1974) "Metal-albumin-aminoacid interactions: chemical and physiological relationship". Protein metal interactions, 299-328.

Henkin, R. I., Lippoldt, R. E., Bilstad, J. y Edelhoch, H. (1975) "A zinc-containing protein isolated from human parotid saliva". Proc. Natl. Acad. Sci., 72, 488-492.

Henkin, R. I. (1979) "Zinc". National Research Council, Subcommittee on zinc, 471.

Henzel, J. H., Deweese, M. S. y Pories, W. J. (1967) "Significance of magnesium and zinc metabolism in the surgical patient". Arch. Surg., 95, 991-998.

Henzel, J. H. (1971) "Oral zinc sulfate as a therapeutic modality in the treatment of atherosclerotic peripheral vascular disease". Clinical applications of zinc metabolism. Simposium internacional.

Holt, C. (1981) "Zinc binding ligands in milk: both arguments are seriously". J. Nutr., 111, 2240-2242.

Hsu, J. M., Anilane, J. K. y Scanlan, D. E. (1966) "Pancreatic carboxypeptidases: activities in zinc-deficient

rats". *Science*, 153, 882-883.

Hurley, L.S. y Swenerton, H. J. (1966) "Congenital malformations resulting from zinc deficiency in rats". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 123, 692-696.

Hurley, L. S. y Swenerton, H. J. (1971) "Lack mobilization of bone and liver zinc under teratogenic condition of zinc deficiency in rats". *J. Nutr.*, 101, 597-604.

Hurley, L. S. y Mutch, P. B. (1973) "Prenatal and postnatal development after transitory gestational zinc deficiency in rats". *J. Nutr.*, 103, 649-656.

Hurley, L. S. y Cosens, L. L. (1976) "Magnesium, Calcium and zinc levels of maternal and fetal tissues in magnesium deficient rats". *J. Nutr.*, 106, 1261-1264.

Hurley, L. S. (1977) "The fetal alcohol syndrome: possible implications of nutrient deficiencies". *Alcohol and Nutrition*, 26-27, 367-377.

Hurley, L. S. (1981) "Teratogenic aspects of manganese, zinc and copper nutrition". *Physiol. Rev.*, 61, 249-295.

Isaacs, J. P., Lamb, J. C., Minnick, W. R., Brewster, W. R. y Schreiber, G. B. (1972) "Trace metals, vitamins, and hormones in long-term treatment of coronary atherosclerotic heart disease". *Proc. 5th Ann. Conf. on trace substances in environmental health*, 313-327.

- Karin, M., Imbra, R. J., Heguy, A. y Wong, G. (1985) "Interleukin 1 regulates human metallothionein gene expression". *Mol. Cell. Biol.*, 5, 2866-2869.
- Keen, C. L. y Hurley, L. S. (1987) "Effects of zinc deficiency on prenatal and postnatal development". *Neurotoxicology*, 8, 379-388.
- Kenney, M. A. (1981) "Blood cells in the magnesium-deficient rats related to bone magnesium". *Nutrition Reports International*, 23 (3), 455-460.
- Kirchgessner, M., Roth, H. P. y Weigand, E. (1976) "Biochemical changes in zinc deficiency". *Trace elements in human health and disease*, 1, 189-225.
- Koo, S. I. y Williams, D. A. (1981) "Relationship between the nutritional status of zinc and cholesterol concentration of serum lipoproteins in adult male rats". *Am. J. Clin. Nutr.*, 34, 2376-2381.
- Koo, S. I. y Williams, D. A. (1987) "Composition of high-density lipoproteins (HDL) and HDL subclasses of marginally zinc-deficient rats". *Fed. Proc.*, 46, 1472 (abstr.).
- Koo, S. I. y Lee, D. A. (1988) "Compositional changes in plasma high-density lipoproteins particles in marginally zinc-deficient male rats". *Am. J. Clin. Nutr.*, 47, 120-127.
- Kowarsky, S., Blair-Stanek, C. S. y Schachter, D. (1974) "Active transport of zinc and identification of zinc-binding

protein in rat jejunal mucosa". Am. J. Physiol., 226, 401-407.

Krause, (1932): Shils, M. in (1980) "Modern Nutrition in health and disease". Goodhart, R. y Shils, M. Lea y Fegiben. 312-316.

Li, T-K. y Vallee, B. L. (1987) "Papel bioquímico y nutricional de los oligoelementos. Zinc.". Nutrición en la salud y en la enfermedad, ed. Salvat (Goodhart, R. S. y Shills, M. E.) , 386-394.

Lieberman, I. y Ove, P. (1962) "Deoxyribonucleic acid syntesis and its inhibition in mammalian cells cultured from the animal". J. Biol. Chem., 237, 1634-1642.

Lieberman, I., Abrams, R., Hunt, N. y Ove, P. (1963) "Levels of enzyme activity and deoxyribonucleic acid synthesis in mammalian cells cultured from the animal". J. Biol. Chem., 238, 3955-3962.

Lombeck, I., Bassewitz, D. B. von, Becker, K., Tinschmann, P. y Kastner, H. (1974) "Ultrastructural findings in acrodermatitis enterohepathica". Pedriat. Res., 8, 82-91.

Lonnerdal, B., Schneeman, B. O., Keen, C. L. y Hurley, L. S. (1980a) "Molecular distribution of zinc in biliary and pancreatic secretions". Biol. Trace Elem. Res., 2, 149-158.

Lonnerdal, B., Keen, C. L., Sloan, M. V. y Hurley, L. S. (1980b) "Molecular localization of zinc in rat milk and

neonatal intestine". *J. Nutr.*, 110, 2414-2419.

Lonnerdal, B., Stanislawski, A. G. y Hurley, L. S. (1980c) "Isolation of a low molecular weight zinc binding ligand from human milk". *J. Inorg. Biochem.*, 12, 71-78.

Lux, B., Brown, S., May, P. y Meier, H. (1981) "Ausscheidung von citrat, calcium and magnesium bei harnsteinbildern". *Fortsch. Urol. Nephrol.*, 117, 92-103.

Mahalko, J. R., Sanstead, H. H., Johnson, L. A. K. y Milne. (1983) "Effect of a moderate increase in dietary protein on the retention and excretion of Ca, Cu, Fe, Mg, P y Zn by adult males". *Am. J. Clin. Nutr.*, 37, 8-14.

Martin, M. T., Licklider, K. F., Brushmiller, J. G. y Jacobs, F. A. (1981) "Detection of low molecular weight- copper(II) and zinc(II) interactions following ethambutol administration". *Agents Actions*, 11, 296-305.

McClain, C. J. y Su, L. C. (1983) "Zinc deficiency in the alcoholic: a review". *Clin. Exptl. Res.*, 7, 5-10.

McCormick, C. C., Menard, M. P. y Cousins, R. J. (1981) "Induction of hepatic metallothionein by feeding zinc to rats of depleted zinc status". *Am. J. Physiol.*, 240, 414-421.

McCormick, C. C. (1984) "The tissue-specific accumulation of hepatic zinc metallothionein following parenteral iron loading". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 176, 392-402.

Menard, M. P., McCormick, C. C. y Cousins, R. J. (1981)

"Regulation of intestinal metallothionein biosynthesis in rats by dietary zinc". J. Nutr., 111, 1353-1361.

Menard, M. P., McCormick, C. C. y Cousins, R. J. (1983a) "Zinc transport by isolated, vascularly perfused rat intestine and brush border vesicles". Nutritional Bioavailability of zinc, ed. G. C. Inglett, 233-246.

Menard, M. P. y Cousins, R. J. (1983b) "Zinc transport by brush border membrane vesicles from rat intestine". J. Nutr., 113, 1434-1442.

Methfessel, A. H. y Spencer, H. (1973a) "Zinc metabolism in the rat. I. Intestinal absorption of zinc". J. appl. Physiol 34, 58-62.

Methfessel, A. H. y Spencer, H. (1973b) "Zinc metabolism in the rat. II. Secretion of zinc into intestine". J. appl. Physiol 34, 63-67.

Methfessel, A. H. y Spencer, H. (1974) "Intestinal absorption and secretion of zinc in the rat". Trace element metabolism in animals, ed. W. G. Hoekstra, J. W. Suttie, H. E. Ganther, W. Merts, 2, 541-543.

Milachowski, K., Moschinski, D., Jaeschock, R. y Kaschner, A. (1980) "The influence of zinc on bone healing on rats". Arch. Orthop. Traumat. Surg., 96, 17-21.

Milne, D. B., Ralston, N. V. C. y Wallwork, J. C. (1935) "Zinc content of blood cellular components and lymph node



"Regulation of intestinal metallothionein biosynthesis in rats by dietary zinc". J. Nutr., 111, 1353-1361.

Menard, M. P., McCormick, C. C. y Cousins, R. J. (1983a) "Zinc transport by isolated, vascularly perfused rat intestine and brush border vesicles". Nutritional Bioavailability of zinc, ed. G. C. Inglett, 233-246.

Menard, M. P. y Cousins, R. J. (1983b) "Zinc transport by brush border membrane vesicles from rat intestine". J. Nutr., 113, 1434-1442.

Methfessel, A. H. y Spencer, H. (1973a) "Zinc metabolism in the rat. I. Intestinal absorption of zinc". J. appl. Physiol 34, 58-62.

Methfessel, A. H. y Spencer, H. (1973b) "Zinc metabolism in the rat. II. Secretion of zinc into intestine". J. appl. Physiol 34, 63-67.

Methfessel, A. H. y Spencer, H. (1974) "Intestinal absorption and secretion of zinc in the rat". Trace element metabolism in animals, ed. W. G. Hoekstra, J. W. Suttie, H. E. Ganther, W. Ments, 2, 541-543.

Milachowski, K., Moschinski, D., Jaeschock, R. y Kaschner, A. (1980) "The influence of zinc on bone healing on rats". Arch. Orthop. Traumat. Surg., 96, 17-21.

Milne, D. B., Ralston, N. V. C. y Wallwork, J. C. (1985) "Zinc content of blood cellular components and lymph node

and spleen lymphocytes in severely zinc-deficient rats". *J. Nutr.*, 115, 1073-1078.

Milne, D. B., Canfield, W. K., Gallager, S. K., Hunt, J. R. y Klevay, L. M. (1987) "Ethanol metabolism in postmenopausal women fed a diet marginal in zinc". *Am. J. Clin. Nutr.*, 46, 688-693.

Momcilovic, B., Belonje, B., Giroux, A. y Shah, B. (1975) "Total femur zinc as the parameter of choice for a zinc bioassay in rats". *Nutr. Rep. Int.*, 12, 197-203.

Morales, D. (1985) "Estudio de la evolución ponderal y composición corporal en ratas Wistar desde el nacimiento. Influencia de la administración de acetato de hidrocortisona a las madres durante la lactación". Tesina de Licenciatura. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

Murphy, E. W., Willis, B. W. y Watt, B. K. (1975) "Provisional tables on the zinc content of foods". *J. Am. Diet. Ass.*, 66, 345-355.

Murray, E. J., Langhaus, B. y Messer, H. H. (1981) "The effects of zinc deficiencies on the rate of bone resorption in the rat". *Nutr. Res.*, 1, 107-115.

National Academy of Sciences (1980) "Recommended dietary allowances". 9th ed.

Naveh, Y., Bentur, L. y Diamond, E. (1988) "Site of zinc absorption in dog small intestine". *J. Nutr.*, 118, 61-64.

Nielsen, F. H., Sunde, M. L. y Hoekstra, W. G. (1966) "Effect of some synthetic and natural chelating agents on the zinc-deficiency syndrome in the chick". J. Nutr., 89, 35-42.

Nielsen, F. H., Sunde, M. L. y Hoekstra, W. G. (1967) "Effect of histamine, histidine and some related compounds on the zinc-deficient chick". Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 124, 1106-1110.

Oberleas, D. y Prasad, A. S. (1969) "Growth as affected by zinc and protein nutrition". Am. J. Clin. Nutr., 22, 1304-1314.

Oberleas, D., Seymour, J. K., Lenaghan, R., Hovanesian, J., Wilson, R. F. y Prasad, A. S. (1971) "Effect of zinc deficiency on wound healing in rats". Amer. J. Surg., 121, 566-568.

Oberleas, D. y Prasad, A. S. (1974) "Effect of zinc on Thymidine Kinase activity and DNA metabolism". Trace element metabolism in animals, 2, 730-732.

O'Dell, B. L. y Campbell, B. J. (1970) "Trace elements: metabolism and metabolic function". Florkin, Stolz, Metabolism of vitamins and trace elements".

O'Dell, B. L., Burpo, C. E. y Savage, J. E. (1972) "Evaluation of zinc availability in foodstuffs of plant and animal origin". J. Nutr., 102, 653-660.

Oestreicher, P. y Cousins, R. J. (1982) "Influence of intraluminal constituents on zinc absorption by isolated, vascularly perfused rat intestine". J. Nutr., 112, 1978-1982.

Oestreicher, P. y Cousins, R. J. (1985) "Copper and zinc absorption in the rat: mechanism of mutual antagonism". J. Nutr., 115, 159-166.

Ohry, A., Semesh, Y., Zak, R. y Hensberg, M. (1980) "Zinc and osteoporosis in patients with spinal cord injury". Paraplegia, 18, 174-180.

Parisi, A. F. y Vallee, B. L. (1970) "Isolation of a zinc - macroglobulin from human serum". Biochemistry, 9, 2421-2426.

Pekarek, R. S., Wannemacher, R. W. Jr. y Beisel, W. R. (1972) "The effect of leukocytic endogenous mediator (LEM) on the tissue distribution of zinc and iron". Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 140, 685-688.

Pekas, J. C. (1971) "Pancreatic incorporation of Zn and histidine C into secreted proteins of the pig". Am. J. Physiol., 220, 799-803.

Plimpton, R. F. y Teague, H. S. (1972) "Influence of sex and hormone-treatment on performance and carcass composition of stress". J. Anim. Sci., 35, 1166-1170.

Plocke, D. J., Levinthal, C. y Vallee, B. L. (1962) "Alkaline phosphatase of Escherichia coli: a zinc metalloenzyme". Biochemistry, 1, 373-378.

Pories, W. J., Henzel, J. H., Rob, C. G. y Strain, W. H. (1967) "Acceleration of wound healing in man with zinc sulphate given by mouth". *Lancet* i, 121-124.

Prasad, A. S., Halsted, J. A. y Nadimi, M. (1961) "Syndrome of zinc deficiency anaemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, hypogonadism and geophagia". *Am. J. Med.*, 31, 532-546.

Prasad, A. S., Miale, A. Jr., Farid, Z., Sandstead, H. H. y Darby, W. J. (1963) "Zn metabolism in patients with the syndrome of zinc deficiency anaemia, hypogonadism and dwarfism". *J. Lab. Clin. Med.*, 61, 537-549.

Prasad, A. S., Sandstead, H. H., Schuient, A. R. y El Rooby, A. S. (1963) "Urinary excretion of zinc in patient with the syndrome of anaemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism". *J. Lab. Clin. Med.*, 62, 591-599.

Prasad, A. S., Schoomaker, E. B., Ortega, J. Brewer, G. J., Oberleans, D. y Oelshlegel, F. J. Jr. (1975) "Zinc deficiency in sickle cell disease". *Clin. Chem.*, 21, 582-587.

Prasad, A. S. (1976) "Deficiency of zinc in man and its toxicity". *Trace elements in human health and disease*, 1, 1-20.

Prasad, A. S. (1979) "Role of zinc in humans". *Ultratrace metal analysis in science and environment*, 172, 197-229.

Rabbani, P. I., Prasad, A. S., Tsai, R., Harland, B. F. y Fox, M. R. S. (1987) "Dietary model for production of

experimental zinc deficiency in man ". Am. J. Clin. Nutr.,  
45, 1514-1525.

Reis, B. L., Keen, C. L., Lonnerdal, B. y Hurley, L. S. (1988)  
"Mineral composition and zinc metabolism in female mice of  
varying age and reproductive status". J. Nutr., 118, 349-361.

Richards, M. P. y Cousins, R. J. (1975a) "Mammalian zinc  
homeostasis: requirements for RNA and metallothionein  
synthesis". Biochem. Biophys. Res. Commun., 64, 1215-1223.

Richards, M. P. y Cousins, R. J. (1975b) "Influence of  
parenteral zinc and actinomycin D on tissue zinc uptake and  
the synthesis of a zinc-binding protein". Bioinorgan. Chem.,  
4, 215-224.

Richards, M. P. y Cousins, R. J. (1976) "Zinc-binding  
protein: relationship to short term changes in zinc  
metabolism". Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 153, 52-56.

Ronaghy, H. A., Barakat, R., Prasad, A. S., Reinfeld, J. G.,  
Haghshenas, M., Abadee, P. y Halsted, J. A. (1976) "Symposium  
on food, science and nutritional diseases in the Middle  
East".

Roth, H-P y Kirchgessner, M. (1974a) "Zur aktivitat der blut-  
carboanhydrase bei zinc-mangel wachsender ratten". Z.  
Tierphysiol. Tierernahrg Futtermittelkde, 32, 296-300.

Roth, H. P. y kirchgessner, M. (1974b) "Zur aktivitat der  
pankreas-carboxipeptidase A und B bei zink-depletion und

-repletion". Z. Tierphysiol. Tierernahrung Futtermittelkunde, 33, 62-67.

Roth, H. P. y Kirchgessner, M. (1980) "Zn metalloenzyme activities". Wld. Rev. Nutr. Diet., 34, 144-160.

Sandstead, H. H. (1973) "Zinc nutrition in the United States". Am. J. Clin. Nutr., 26, 1251-1260.

Sandstead, H. H. (1978) "The element in medical practice: zinc". Physicians Guide Pract. Gastroenterol., 2, 27-28.

Sandstead, H. H., Klevay, L. M., Muñoz, R. A., Jacob, G. M., Logan, S. J., Reck, F. R., Dintzis, G. E. (1979) "Zinc requirements", en Thieme G.(ed), Spurenelemente Analytik, Umsatz, Bedarf Mangel and Toxikologie, Verlag Stuttgart, 105-113.

Sandstrom, B., Davidson, L., Cederblad, A. y Lonnerdal, B. (1985) "Oral iron, dietary ligands and zinc absorption". J. Nutr., 115, 411-414.

Schricker, B. R. y Forbes, (1978) "Studies on the chemical nature of a low molecular weight zinc binding ligand in rat intestine". Nutr. Rep. Int., 18, 159-166.

Schroeder, H. A., Nason, A. P., Tripton, I. H. y Balassa, J. J. (1967) "Essential trace metals in man. Zinc. Relation to environmental cadmium". J. Chron. Dis., 20, 1779-210.

Scott, M. L. y Zeigler, T. R. (1963) "Evidence for natural

- chelates with aid in the utilization of zinc by chicks". *J. Agric. Fd. Chem.*, 11, 123-125.
- Scrutton, M. C., Wu, C. W. y Goldthwait, D. A. (1971) "The presence and possible role of zinc in RNA polymerase from *E. coli*". *Proc. Natn. Acad. Sci.*, 68, 2497-2501.
- Shah, B. G. y Belonje, B. (1981) "Bioavailability of zinc in beef with and without plant protein". *Fed. Proc.*, 40, 885-888.
- Shils, M. E. (1988) "Magnesium in health and disease". *Ann. Rev. Nutr.*, 8, 429-436.
- Simpson, R. T. y Vallee, B. L. (1968) "Two differentiable classes of metal atoms in alkaline phosphatase of *E. coli*". *Biochemistry*, 7, 4343-4350.
- Slater, J. P., Mildvan, A. S. y Loeb, L. A. (1971) "Zinc in DNA polymerases". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 44, 37-43.
- Smith, K. T., Failla, M. L. y Cousins, R. J. (1979) "Identification of albumin as the plasma carrier for zinc absorption by perfused rat intestine". *Biochem J.*, 184, 627-633.
- Smith, K. T. y Cousins, R. J. (1980) "Quantitative aspects of zinc absorption by isolated, vascularly perfused rat intestine". *J. Nutr.*, 110, 316-323.
- Snedeker, S. M. y Greger, J. L. (1983) "Metabolism of zinc, copper and iron as affected by dietary protein, cysteine and



histidine". J. Nutr., 113, 644-652.

Soares, J. H., Sherman, S., Sinha, R., Beecher, G. R., Bodwell, C. E. y Smith, J. C. Jr. (1987) "Effect of cholecalciferol, 1,25(OH)D<sub>3</sub> and zinc on bone metabolism in the rat". Nutr. Res., 7, no.2.

Solomons, N. W. y Jacob, R. A. (1981) "Studies on the bioavailability of zinc in man. IV". Am. J. Clin. Nutr., 34, 475-481.

Solomons, N. W. y Cousins, R. J. (1983) "Zinc". Absorption and malabsorption of mineral nutrients. En prensa.

Song M. K. y Adham, N. F. (1978) "Role of prostaglandin E<sub>2</sub> in zinc absorption in the rat". Am. J. Physiol., 234, 99-105.

Spring, J. A., Robertson, J. y Buss, D. H. (1979) "Trace nutrients. 3. Magnesium, copper, zinc, vitamin B<sub>6</sub>, Vitamin B<sub>12</sub> and folic acid in the british household food supply". Br. J. Nutr., 41, 487-493.

Stamp, T. C. B. (1978) "Mineral metabolism", en Dickenson, J. W. T. y Lee, H. A. (eds.).

Starcher, B. C., Glauber, J. G. y Madaras, J. G. (1980) "Zinc absorption and its relationship to intestinal metallothionein". J. Nutr., 110, 1391-1397.

Sugarman, B. y Munro, H. N. (1980) "Altered accumulation of zinc by aging human fibroblasts in culture". Life Sci., 26,

915-920.

Sugarman, B. y Munro, H. N. (1980) "Altered Zn-chloride accumulation by aged rats adipocytes in vitro". *J. Nutr.*, 110, 2317-2320.

Suso, F. A. y Edwards, H. M. Jr. (1971) "EDTA and Zn binding by intestinal digesta, intestinal mucosa and blood plasma". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 138, 157-162.

Suso, F. A. y Edwards, H. M. Jr. (1972) "Binding of EDTA, histidine and acetylsalicylic acid to zinc-protein complex in intestinal content, intestinal mucosa and blood plasma". *Nature*, 236, 230-232.

Tasman-Jones, C., Kay, R. G. y Lee, S. P. (1978) "Zinc and copper deficiency with particular reference to parenteral nutrition". *Sug. Ann.*, 10, 23-52.

Terhune, M. W. y Sandstead, H. H. (1972) "Decreased RNA polymerase activity in mammalian zinc deficiency". *Science*, 177, 68-69.

Tood, W. R., Elvehjem, C. A. y Hart, E. B. (1934) "Zn in the nutrition of the rat". *Am. J. Physiol.*, 107, 146-156.

Turnlund, J. R., Durkin, N. y Margen, S. (1984) "Zinc absorption in young and elderly men". *Fed. Proc.*, 43, 850 (abstr.).

Underwood, E. J. (1971) "Trace elements in human and animal nutrition" 3rd ed., Academic Press.

Underwood, E. J. (1977) "Zinc". Elements in human and animal nutrition, 196-242.

Vallee, B. L., Wacker, W. E. C., Bartholomay, A. F. y Robin, E. D. (1956) "Zinc metabolism in hepatic dysfunction. I. Serum zinc concentrations in Laennec's cirrhosis and their validation by sequential analysis". N. Engl. J. Med., 255, 4003-408.

Valle, B. L. (1976) "Zinc biochemistry in the normal and neoplastic growth processes". Cancer Enzymology, 12, 159-199.

Valle, B. L. y Galdes, A. (1984) "The metallobiochemistry of zinc ennzymes". Adv. Enzymol., 56, 282-411.

Van Campen, D. R. y Kowalski, T. J. (1971) "Studies on zinc absorption Zn binding by homogenates of rat intestinal mucosa". Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 136, 294-297.

Van Campen, D. R. y House, W. A. (1974) "Effect of a low protein diet on retention of an oral dose of Zn and on tissue concentrations of zinc, iron and copper in rats". J. Nutr., 104, 84-90.

Vanderhoff, J. A., Scopinaro, N., Tuma, D. J. , Gianetta, E. Civarelli, D. y Antonson, D. L. (1983) "Hair and plasma zinc levels following exclusion of biliopancreatic secretions from functioning gastrointestinal tract in humans". Dig. Sci., 28, 300-305.

Victery, W., Smith, J. M. y Vander, A. J. (1981) "Renal

tubular handling of zinc in the dog". *Am. J. Physiol.*, 241, 532-539.

Vohra, P. y Kratzer, F. H. (1964) "Influence of various chelating agents on the availability of zinc". *J. Nutr.*, 82, 249-256.

Wacker, W. E. C. y Vallee, B. L. (1959) "Nucleic acids and metals. I. Chromium, manganese, nickel, iron and other metals in ribonucleic acids from diverse biological sources". *J. Biol. Chem.*, 234, 3257- 3262.

Wada L., Turnlund, J. R. y King, J. C. (1985) "Zinc- utilization in young men fed adequate and low zinc intakes". *J. Nutr.*, 115, 1345-1354.

Wada, L. y King, J. C. (1986) "Effect of low zinc intakes on basal metabolic rate, thyroid hormones and protein utilization in adult men". *J. Nutr.*, 116, 1045-1053.

Wagner, P. A., Jennigan, J. A., Bailey, L. B., Nickens, C. y Brazzi, G. A. (1983) "Zinc nutrition and cell-mediated immunity in the aged". *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 53, 94-101.

Webb, M. (1972) "Protection by zinc against cadmium toxicity". *Biochem. Pharmacol.*, 21, 2767-2771.

Wechler, (1978). Citado por Waterlow, J. C., Garhlick, P. J. y Millward, D. J. en : "Protein turnover in mammalian tissues and in whole body". Elsevier-North Holland Biochem. Press, 3, 595-600.

Weser, U., Hubner, L. y Jung, H. (1970) "Zn-induced stimulation of nuclear RNA synthesis in rat liver". *Febs. Lett.*, 7, 356-358.

Westmoreland, N. (1971) "Connective tissue alterations in zinc deficiency". *Fed. Proc.*, 30, 1001-1010.

Wise, A. (1983) "Dietary factors determining the biological activities of phytate". *Nutr. Abstr. Rev.*, 53, 791-806.

Wu, F. Y-H. y Wu, C-W. (1987) "Zinc in DNA replication and transcription". *Ann. Rev. Nutr.*, 7; 251-272.

Yamaguchi, M., Katayama, K. y Okada, S. (1981) "Hypocalcemic effect of zinc and its mechanism in rats". *J. Pharmacobio. Dyn.*, 4, 656-663.

Yunice, A. A., King, R. W. Jr., Kraikitpanitch, S., Haygood, C. C. y Lindemann, R. D. (1978) "Urinary zinc excretion following infusions of zinc sulfate, cysteine, histidine or glycine". *Am. J. Physiol.*, 235, 40-45.

Zidenberg-Cherr, S., Rosenbaum, J. y Keen, C. L. (1988a) "Influence of ethanol consumption on maternal-fetal transfer of zinc in pregnant rats on day 14 of pregnancy". *J. Nutr.*, 118, 865-870.

Zidenberg-Cherr, S., Benak, P. A., Hurley, L. S. y Keen, C. L. (1988b) "Altered mineral metabolism: a mechanism underlying the fetal alcohol syndrome in rats". *Drug Nutr. Interact.*, 5, 1-18.

