

Zinc plasmático, cobre sérico y zinc y cobre eritrocitarios en adultos sanos de Buenos Aires#

Plasmatic zinc, serum copper and erythrocyte zinc and copper levels in healthy adult people living in Buenos Aires

► Adriana Ruth Weisstaub^{1*}, Ana María Menéndez^{2**}, Hugo Montemerlo^{3**#}, Horacio Pastene^{4**}, Adriana Piñeiro^{4*}, María Elisa Guidoni^{5#}, María Luz Pita Martín de Portela^{6*#}

1. Doctora
2. Farmacéutica
3. Médico
4. Bioquímico
5. Lic en Nutrición
6. Dra. en Farmacia y Bioquímica

* Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Buenos Aires, Argentina.

** Unidad de Asistencia Nutricional y Laboratorio del Sanatorio Mater Dei (Buenos Aires). San Martín de Tours 2952. Buenos Aires, Argentina.

Instituto Argentino de Educación e Investigación en Nutrición (IADEIN), Larrea 955, CA Buenos Aires, Argentina.

Resumen

Se estudiaron adultos, clínicamente sanos, 21 varones (V) y 19 mujeres (M), de: edad (años): V: 48 ± 14 (28-78); M: 41 ± 14 (23-66); Índice de masa corporal (kg/m^2): V: $26,7 \pm 2,3$ (23,1-31,9); M: $22,2 \pm 3,5$ (19,3-29,6). Se realizó una encuesta nutricional y se extrajo sangre en ayunas. Se realizaron las determinaciones de rutina del laboratorio clínico. Se determinó zinc en plasma (ZnPI), cobre en suero (CuS); en eritrocitos: Zinc (ZnGR) y cobre (CuGR), por espectrometría de absorción atómica. La totalidad de los V y M presentaron ingestas adecuadas de energía, proteínas, Zn y Cu. Los resultados expresados como: promedio \pm desvío estándar y rangos fueron: ZnPI ($\mu\text{g}/\text{dL}$): V: 93 ± 27 (49-161); M: 79 ± 28 (42-157); ZnGR ($\mu\text{g}/\text{dL}$): V: 1.380 ± 210 (1.110-2.010); M: 1.350 ± 130 (1.090-1.520); CuS ($\mu\text{g}/\text{dL}$): V: 89 ± 20 (40-122); M: 93 ± 28 (45-157). CuGR ($\mu\text{g}/\text{dL}$): V: 59 ± 12 (37-78); M: 63 ± 19 (30-110). No se evidenciaron diferencias significativas entre V y M. Los resultados para la población estudiada fueron, percentilos 5 y 95, respectivamente: ZnPI: 49 a 131 $\mu\text{g}/\text{dL}$; ZnGR: 1.130 a 1.610 $\mu\text{g}/\text{dL}$; Zn/Hb: 34,4 a 47,5 $\mu\text{g}/\text{g}$; CuS: 45 a 124 $\mu\text{g}/\text{dL}$; CuGR: 36 a 78 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Los valores de ZnPI y CuS se encuadraron dentro de los rangos de valores de referencia internacionales, sin diferencias significativas de acuerdo con el género.

Palabras clave: zinc en plasma * cobre sérico * zinc y cobre en eritrocitos * adultos sanos * Argentina

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

Summary

Two groups of adult healthy people were studied: 21 males (M) and 19 females (F). Mean age (ys) was: M: 48 ± 14 (28-78); F: 41 ± 14 (23-66); body mass index (Kg/m^2) was: M: 26.7 ± 2.3 (23.1-31.9); F: 22.2 ± 3.5 (19.3-29.6).

A nutritional survey was recorded and mean daily intake of energy, protein, Zinc (Zn) and Copper (Cu) were calculated. Fasting blood samples were obtained in order to determine Hemoglobin (Hb), plasmatic Zn (PIZn), serum Cu (SCu), erythrocyte Zn (EZn) and erythrocyte Cu (ECu) levels. Zn and Cu were determined by AAS. Results were: mean±SD and ranges: PIZn (µg/dL): M: 93±27 (49-161); F: 79±28 (42-157); EZn (µg/dL): M: 1380±210 (1110-2010); F: 1350±130 (1090-1520); SCu (µg/dL): M: 89±20 (40-122); F: 93±28 (45-157). ECu (µg/dL): M: 59±12 (37-78); F: 63±19 (30-110). All individuals presented adequate intake of energy, protein, Zn and Cu. There were no significant differences between M and F for PIZn, EZn, Zn/Hb ratio, SCu and ECu. The results for the adult healthy population in Argentina, and which were in accordance with the international published values were: (percentiles 5 y 95, respectively): PIZn: 49 - 131 µg/dL; EZn: 1130 - 1610 µg/dL; Zn/Hb: 34,4 - 47,5 µg/g; SCu: 45 - 124 µg/dL; ECu: 36 - 78 µg/dL.

Key words: *plasmatic zinc levels * serum copper levels * erythrocyte zinc and copper levels * healthy adult population * Argentina*

Introducción

El zinc (Zn) y el cobre (Cu) son micronutrientes minerales esenciales, cuyas deficiencias producen anomalías fisiológicas y signos clínicos característicos con variadas consecuencias en la salud humana (1) (2).

El hombre adulto contiene entre 2 y 3 g de Zn distribuidos fundamentalmente en hueso, tejido muscular y eritrocitos, siendo esencial para la actividad de una gran cantidad de enzimas y para la estabilización de ciertas macromoléculas que regulan la transcripción y actúan como receptores nucleares de hormonas esteroides, tiroideas y retinoides (3) (4). La deficiencia en el hombre es responsable de un síndrome caracterizado por enanismo e hipogonadismo en Irán y Egipto que ha sido atribuido a la baja biodisponibilidad del Zn de la dieta y a las excesivas pérdidas por sudor y por infecciones parasitarias. La administración de Zn por vía oral produjo en esos individuos aceleración del crecimiento, aparición de los caracteres sexuales secundarios y aumento del contenido de Zn en plasma, eritrocitos y cabello, lo cual demostró fehacientemente la deficiencia de Zn como causa de dichos trastornos (5) (6). A partir de la década del '90, se ha postulado que la deficiencia de Zn podría ser responsable de consecuencias adversas severas sobre el crecimiento de los niños así como de alteraciones de la función inmunitaria sobre todo en algunos países en vías de desarrollo (7) (8). Por ello, y pese a no existir signos clínicos patognomónicos ni indicadores bioquímicos sensibles y específicos, en 1993 se incluyó a la deficiencia de Zn como problema de importancia a nivel de Salud Pública y al Zn entre los micronutrientes cuyo estudio debe ser considerado de interés prioritario (9).

El Cu es otro micronutriente mineral esencial presente en el organismo humano adulto en cantidades que oscilan entre 50 y 120 mg. El 60% del contenido

total se encuentra en músculo, piel y esqueleto, aunque los órganos con mayor concentración son hígado y cerebro. Sus funciones se han podido comprender al identificar cupro-proteínas (cupreínas) y enzimas cobre-dependientes que intervienen en reacciones oxidativas relacionadas con el metabolismo del hierro, de los aminoácidos precursores de neurotransmisores, del tejido conectivo y con la destrucción de radicales libres (2) (4).

La evaluación bioquímica del estado nutricional con respecto a estos micronutrientes minerales no es fácil y no se ha avanzado, hasta la fecha, en la identificación de un indicador bioquímico único para diagnosticar con certeza el estado nutricional (10) (11). La búsqueda de indicadores y de los respectivos valores de referencia constituye un campo de la Nutrición en pleno desarrollo, ligado al avance en el conocimiento de sus funciones bioquímicas. Las determinaciones de Zn y Cu en muestras biológicas tradicionales como suero, plasma y glóbulos rojos son los indicadores más comúnmente utilizados cuando existe factibilidad de extraer muestras de sangre, aunque los resultados presentan inconvenientes de interpretación. Por dicho motivo los diferentes trabajos de investigación determinan sus propios rangos de valores normales, de acuerdo con la edad y sexo de los individuos a estudiar.

En el caso del Zn, es fundamental contar con indicadores que permitan identificar poblaciones en riesgo, así como establecer la relación con algunas enfermedades crónicas (12).

La determinación de Zn en plasma es el indicador más utilizado, aceptando que refleja el tamaño del *pool* de Zn intercambiable. Sin embargo, los rangos son amplios, debido a que existen influencias fisiológicas y patológicas capaces de alterarlos. Su disminución indica alteraciones metabólicas con riesgo de deficiencia

clínica, pero también puede ser la consecuencia de redistribución tisular asociada a estrés metabólico y a la presencia de infecciones (13-15). Por otra parte, en muchos de los trabajos publicados no se menciona la adecuación de la ingesta de Zn.

El diagnóstico de deficiencia de Cu suele efectuarse mediante su determinación en suero. Por otra parte, en relación a los valores de Zn y Cu en glóbulos rojos, existen pocos trabajos publicados, por lo cual no se cuenta con valores de referencia (16) (17).

Argentina no cuenta con datos referentes al estado nutricional con respecto al Zn y Cu procedentes de encuestas dietéticas, ni con estudios bioquímicos realizados con ese fin. Además, el contenido de los micronutrientes en estudio en la dieta administrada, no asegura el conocimiento del estado nutricional, debido a la existencia de tejidos que actúan como depósito de estos elementos minerales y a complejos mecanismos homeostáticos que regulan sus metabolismos tanto en condiciones normales como patológicas (18).

Por consiguiente, el objetivo del presente trabajo fue: 1) comparar los valores nacionales de Zn plasmático, Cu sérico, Zn y Cu en eritrocitos, en individuos sanos, con adecuado estado nutricional, en relación con los publicados en la bibliografía internacional; 2) determinar valores de algunas relaciones entre los distintos indicadores (Zn/Hb, Cu/Hb, Zn/Cu en suero y eritrocitos) que puedan contribuir a identificar problemas nutricionales en grupos poblacionales de riesgo. Dichos valores serán de utilidad para el seguimiento de intervenciones nutricionales en grupos vulnerables y en pacientes que, por su patología presenten una alteración de la homeostasis de esos micronutrientes minerales y necesiten recibir alimentación especial, ya sea por vía oral, enteral o parenteral.

Materiales y Métodos

Población: Individuos clínicamente sanos, atendidos en el Sanatorio Mater Dei para control médico de rutina o a solicitud de los Servicios de Medicina Laboral. El trabajo se realizó de acuerdo con las Normas Éticas Internacionales y los sujetos expresaron su consentimiento informado, por escrito, según a las Normas de Ética del Comité de Docencia e Investigación

del Centro Asistencial privado participante y de la Universidad de Buenos Aires.

Las características físicas de los individuos estudiados (21 varones y 19 mujeres) figuran en la Tabla I.

Se consideraron los siguientes criterios:

- De exclusión: trastornos tiroideos, enfermedades hematológicas, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, hepatopatías severas o en curso, embarazo o lactancia, diabetes, infecciones en curso o cualquier otra causa clínica o bioquímica señalada por el profesional médico. En el caso de mujeres en edad fértil se excluyeron aquellas que tomaban anticonceptivos y entre las peri o posmenopáusicas, las que recibían terapia de reemplazo hormonal.
- De inclusión: valores dentro del rango de normalidad para hemoglobina (Hb), leucocitos, glucosa, urea, creatinina, colesterol y proteínas totales. El recuento de glóbulos blancos fue normal, indicando ausencia de infecciones subclínicas. Como era de esperar, los valores de Hb mostraron diferencias significativas entre V y M: 149 ± 11 (130-172) vs. 127 ± 8 (120-144) (g/L) ($p < 0,01$).
- Encuesta dietética: Se utilizó un formulario de recordatorio de 24 horas del consumo de alimentos del día anterior y la frecuencia de consumo de los mismos. Las ingestas promedio diarias de energía y proteínas se calcularon con un programa de computación, con datos provenientes de las Tablas Nacionales de Composición de Alimentos (19). La ingestas de Zn y de Cu, debido a la carencia de datos nacionales, se calcularon con otro programa elaborado con ese objetivo y basado en datos de las tablas de Composición de Alimentos Inglesas y Alemanas (20) (21). La adecuación de la ingesta energética se estimó calculando el gasto energético en función del metabolismo basal (según el peso corporal) y de los factores de actividad física (22). La adecuación proteica se estimó en base a la ingesta recomendada para el adulto de 0,80 g/Kg/día (23).
Determinaciones de laboratorio: se extrajo sangre en ayunas, recogiendo 3 alícuotas: a) con EDTA, para determinar hemograma completo; b) con heparina, separando plasma para determinar Zn (ZnPl), y glóbulos rojos, para determi-

Tabla I. Características físicas de los individuos estudiados

	Valores promedio, desvíos estándar y rangos (entre paréntesis)	
	Varones (n=21)	Mujeres (n=19)
Edad (años)	48 ± 14 (28-78)	41 ± 14 (23-66)
Peso (Kg)	79,0 ± 9,0 (62-90)	61,0 ± 8,0 (50-75)
Altura (m)	1,74 ± 0,08 (1,60-1,90)	1,66 ± 0,06 (1,50-1,71)
IMC (Kg/m ²)	26,7 ± 2,3 (23,1-31,9)	22,2 ± 3,5 (17,3-29,6)

nar Zn (ZnGR) y Cu (CuGR); c) sin anticoagulante, para separar el suero, determinando Cu (CuS) y realizando los análisis de rutina del laboratorio clínico (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico y colesterol). Para determinar Zn y Cu en eritrocitos se utilizó la técnica de Whitehouse y Prasad (24): los eritrocitos, separados del plasma, se lavaron 3 veces con la solución salina isotónica, preparada en el laboratorio, con drogas calidad analítica y agua ultrapura, asegurando previamente la ausencia de contaminación con Zn y Cu; se centrifugaron en centrífuga refrigerada y se hemolizaron con un volumen de agua ultra pura equivalente al plasma, determinando Zn y Cu en el lisado. Los resultados se expresaron relacionándolos al valor del hematocrito (25) y de la Hb (16).

Todas las determinaciones se realizaron por triplicado y las diluciones correspondientes se leyeron por duplicado. Los contenidos de Zn y Cu se midieron por espectrofotometría de absorción atómica (VARIAN, SPECTR AA 220), Mulgrave, Australia) con lámpara de deuterio para corrección de fondo y llama de aire-acetileno (26). Las condiciones de lectura para Zn y Cu fueron, respectivamente: 213,9 y 324,8 nm; *slit*: 1,0 y 0,5 nm; corriente de lámpara: 5,0 y 4,0 mA (26). Rango de lectura: Zn 0,25 a 1,5 mg/L ($r=0,9753$); Cu: 0,25 a 2 mg/L ($r=0,9989$). Se utilizaron Estándares Certificados para Cu (Merck, Titrisol, lote 9987) y para Zn (Riedel de Haen, Fixanal, código 498582). Los controles interlaboratorio se realizaron en la Network EQAS Organizers (Consejería de Industria, Trabajo y Desarrollo Tecnológico), Dirección General de Trabajo, Centro de Seguridad y Salud en el Trabajo, Gobierno de Cantabria, Santander, España. Todo el material fue previamente lavado con ácido nítrico al 20% y enjuagado con agua ultrapura (Easy-pure RF, compact ultrapure water system, Barnstead M Ω -cm).

- Análisis estadístico: Los datos descriptivos se expresaron como promedio \pm desvío estándar (DE), mínimo y máximo.

Se aplicó *test* de ANOVA, análisis de regresión y correlación simple, cuando fue necesario, con un nivel de confianza de 95%. Las comparaciones se efectuaron a través del método de Kruskal-Wallis, empleando el *test* de Student-Newman-Keuls (27).

Resultados

En la Tabla II figuran los valores promedio, desvíos estándar y rangos de las ingestas de energía, proteínas, zinc y cobre de los dos grupos estudiados.

La totalidad de V y M presentaron adecuación energética y proteica. En relación al Zn y al Cu todos los individuos superaron las ingestas recomendadas (Zn: 11 mg/día para varones y 8 mg/día para mujeres; Cu: 0,9 mg/día) (4). Las ingestas de energía, proteínas y Zn mostraron diferencias significativas entre V y M ($p<0,01$), aunque no se observaron diferencias significativas en la ingesta de Cu.

En la Tabla III figuran los valores promedio, desvíos estándar y rangos de los valores de ZnPI, CuS, Zn y Cu en eritrocitos, que en ningún caso fueron significativamente diferentes entre las mujeres y los varones.

La distribución de los valores individuales de ZnPI y CuS se ha representado en las Figuras 1 y 2. Se puede observar que la distribución de ZnPI en las mujeres fue diferente a la de los varones, motivo por el cual la diferencia entre las medias no fue estadísticamente significativa, pese a presentar en el grupo de mujeres un promedio menor al de los varones (Tabla III).

Las Figuras 3 y 4 muestran la distribución de los valores de Zn y Cu en eritrocitos, respectivamente, en los dos grupos de individuos estudiados.

La Figura 5 muestra la distribución de la relación Zn/Hb de los dos grupos estudiados, que no evidenció diferencias significativas entre V y M, pese a que, los valores de Hb fueron significativamente mayores en los varones que en las mujeres ($p<0,01$).

Los niveles de ZnPI no correlacionaron con los de ZnGR, pero los de CuS mostraron una elevada correlación con los de CuGR ($r=0,549$; $p=0,001$) (Figura 6).

Tabla II. Ingestas de energía, proteínas, zinc y cobre en los varones y mujeres estudiados

Promedio \pm desvío estándar y rangos (entre paréntesis) *		
Ingesta diaria	Varones (n=21)	Mujeres (n=19)
Energía (Kcal/d)	2322 \pm 423 ^a (1.777-3.144)	1823 \pm 286 ^b (1.320-2.176)
Proteínas (g/d)	104 \pm 19 ^a (76-144)	79 \pm 13 ^b (59-101)
Zn (mg/d)	15,4 \pm 3,9 ^a (11,8-22,9)	12,6 \pm 2,4 ^b (9,3-17,4)
Cu (mg/d)	2,7 \pm 0,7 (1,7-4,0)	2,3 \pm 0,5 (1,6-3,2)

* Superíndices diferentes en la misma fila indican diferencias significativas ($p<0,01$)

Tabla III. Valores promedio \pm desvío estándar y rangos (entre paréntesis) de los indicadores bioquímicos estudiados

Indicadores	Varones	Mujeres	p
<i>Con respecto a Zn</i>			
ZnPI ($\mu\text{g/dL}$)	93 \pm 27 (49-161)	74 \pm 22 (42-112)	ns
ZnGR ($\mu\text{g/dL}$)	1380 \pm 210 (1.110-2.010)	1350 \pm 140 (1.090-1.520)	ns
Zn/Hb ($\mu\text{g/g}$)	41,8 \pm 6,0 (33,8-60,4)	40,7 \pm 4,0 (32,2-45,9)	ns
<i>Con respecto a Cu</i>			
CuS ($\mu\text{g/dL}$)	89 \pm 20 (40-122)	93 \pm 28 (45-157)	ns
CuGR ($\mu\text{g/dL}$)	59 \pm 12 (37-78)	63 \pm 19 (30-110)	ns
<i>Relaciones entre indicadores</i>			
ZnGR/ ZnPI	16,8 \pm 3,9 (9,0-26,3)	19,6 \pm 7,2 (9,0-36,0)	ns
CuGR/ CuS	0,7 \pm 0,3 (0,4-1,5)	0,7 \pm 0,2 (0,3-1,1)	ns
ZnPI/CuS	1,1 \pm 0,4 (0,6-2,6)	0,8 \pm 0,2 (0,3-1,1)	0,017
ZnGR/ CuGR	24,3 \pm 5,4 (17,8-35,8)	25,0 \pm 9,5 (12,2-46,6)	ns

• Si de unidades ($\mu\text{M/L}$): Zn: $\mu\text{g/dL} \times 0,153$; Cu: $\mu\text{g/dL} \times 0,1574$

La relación ZnPI/CuS fue significativamente diferente entre M y V ($p=0,017$) debido a la diferente distribución de los valores de ZnPI (Tabla III).

Las relaciones CuGR/CuS y ZnGR/CuGR no fueron significativamente diferentes entre M y V (Tabla III).

Discusión

Las ingestas de Zn de las mujeres y varones estudiadas en el presente trabajo superaron en todos los casos

las IR establecidas para dietas de alta o media biodisponibilidad (Tabla III), en base a considerar los principales componentes de la dieta que ejercen un efecto potenciador o inhibidor de la absorción del Zn (Tabla IV). Las proteínas de origen animal ejercen un efecto potenciador de la absorción del Zn, mientras que la fibra y el fitato la disminuyen. El fitato es el principal inhibidor ya que forma un complejo fitato-calcio-zinc, extremadamente insoluble al pH de la parte superior del intestino delgado, donde se absorbe la mayor proporción del Zn. En el presente estudio, el consumo de

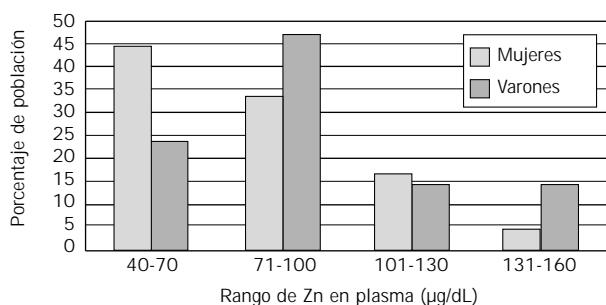


Figura 1. Distribución de la población según rangos de Zn en suero.

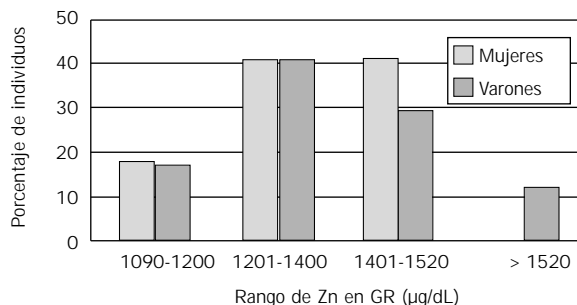


Figura 2. Distribución de la población según rangos de Zn en GR.

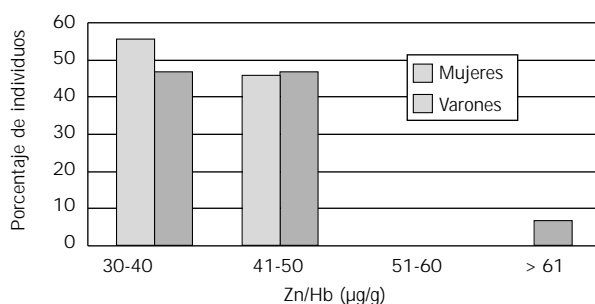


Figura 3. Distribución de la población según rangos de Zn/Hb.

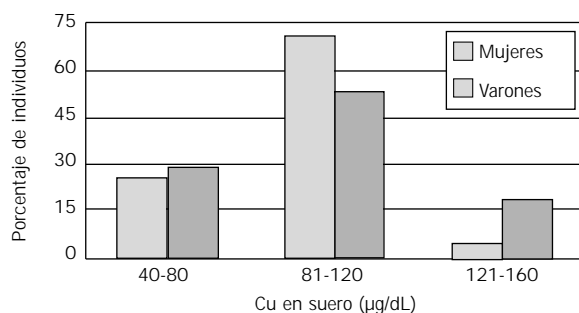


Figura 4. Distribución de la población según rangos de Cu en suero.

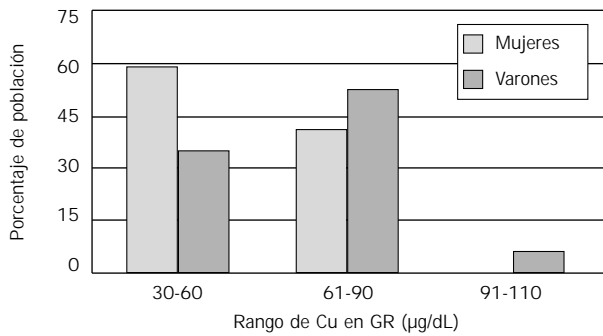


Figura 5. Distribución de la población según rangos de Cu en GR.

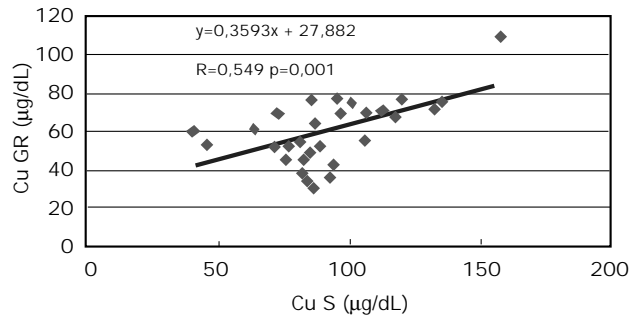


Figura 6. Relación entre Cu en glóbulos rojos y Cu en suero.

Tabla IV. Ingestas recomendadas de Zn en función de la composición de la dieta, para mayores de 19 años

Biodisponibilidad	Ingesta recomendada de Zn (mg/d)	
	Mujeres	Varones
Alta	4,2	4,6
Media	7,0	7,8
Baja	14,0	15,5

proteínas de origen animal fue elevado y el consumo de fitato, de calcio y de fibra fueron bajos. Además, la carne contiene cantidades importantes de Zn y fue consumida frecuentemente, por lo cual se puede asumir que la biodisponibilidad de Zn fue elevada (4) (8). Por otra parte, la IZn, expresada en mg/1000 kcal fue de: 6.9 ± 1.2 (5,0–8,5) y 6.8 ± 1.0 (5,2–8,5) para los varones y mujeres, respectivamente, superando en todos los casos la cifra aconsejada de 5 mg/1000 kcal.

Los valores de Zn plasmático obtenidos en el presente trabajo fueron ligeramente mayores en los hombres que en las mujeres. Sin embargo, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas y los rangos fueron similares en ambos grupos: 49 a 161 µg/dL ($7,5-24,1$ µM/L), para los varones, y de 42 a 157

µg/dL ($6,4-24,0$ µM/L) para las mujeres. Estos rangos de valores son similares a los de la bibliografía, que también muestran una amplia variación para individuos sanos (12) (28).

En la Tabla V figuran los valores de Zn plasmático más difundidos como normales en la bibliografía internacional. Los publicados por Johnson (18) y Ruz (29) corresponden a un reducido grupo de varones (11 y 15 respectivamente) menores de 40 años, con adecuación de la ingesta de Zn y son similares a los encontrados en el presente trabajo para el grupo de varones. Gibson estudió un grupo más numeroso de mujeres (n=213) de 21 a 40 años, también con adecuación de la ingesta de Zn, encontrando valores promedio ligeramente superiores a los de las mujeres del presente trabajo (28).

Las encuestas realizadas en EE.UU (NHANES II) (30) proporcionaron datos acerca de los valores de referencia de Zn en suero para la población norteamericana presumiblemente sana, estableciendo promedios, medianas y percentilos de acuerdo con sexo, raza y rangos de edad, cada 5 años. Los valores mostraron un incremento desde la infancia hasta la adolescencia, manteniendo siempre mayores cifras en los varones que en las mujeres, alcanzando las mayores diferencias entre

Tabla V. Valores de Zn plasmático citados como normales en la bibliografía internacional

Características de los individuos			Ingesta de Zn	Zn PI		Ref.
			Promedio	Promedio ± DE		
Sexo	Edad-años	N	mg/d	µM/L*	µg/dL	
Varones	28,1±5,0	11	10,4	12,7 ± 1,2	85 ± 5	18
Varones	25,3±3,3	15	15	15,0 ± 2,0	98 ± 13	29
<i>Mediana</i>						
Mujeres	21-40	213	10,8	12,0	78	28
Mujeres	20-44		ND	13,2	86	30
	45-64			12,7	83	
Varones	20-44		ND	14,7	96	30
	45-64			13,2	88	

* SI de unidades (µM/L) = µg/dL x 0,153

los 20 y 44 años. Sin embargo, en ese estudio no fue posible tener en cuenta a las mujeres que no tomaban anticonceptivos, por lo cual esos datos deben ser tomados como valores tentativos (31). También estudiaron la influencia del ayuno y de la hora del día en que se extrajo la muestra, evidenciando que los niveles de Zn en suero disminuían desde la mañana hasta la noche y que en la mañana eran independientes del ayuno. Se debe tener en cuenta que los valores en suero son algo mayores que en plasma, lo que se atribuye al efecto de la hemólisis invisible y a liberación de Zn de las plaquetas durante el proceso de coagulación. También contribuye a interpretaciones erróneas la variación debida a la presencia de infecciones leves, que producen una redistribución del Zn debido a la captación por algunos tejidos (29), pero la determinación de Zn en suero y/o plasma continúa siendo la determinación comúnmente usada como indicador nutricional tomando indistintamente los mismos rangos de referencia. En esas encuestas (NHANES II) (30) no se calculó la ingesta de Zn, pero se supuso que era adecuada para la población norteamericana, lo cual se confirmó en las encuestas realizadas entre 1988-1994 (32).

En el presente trabajo no se encontraron diferencias significativas en los valores promedio de menores y mayores de 44 años, tanto en mujeres como en varones.

Dado que no existe un indicador bioquímico único para establecer el estado nutricional con respecto al Zn, se han propuesto las determinaciones en leucocitos o en neutrófilos como indicadores más sensibles de estado nutricional, debido a la corta vida media de estas células. Sin embargo, las dificultades inherentes a su separación y el volumen de muestra disponible limitan su aplicación en estudios poblacionales (24). También se han propuesto como indicadores funcionales ciertas enzimas de membrana del glóbulo rojo asociadas al Zn (33) (34). Sin embargo, estas determinaciones son engorrosas y los resultados no siempre se correlacionan con el estado nutricional. La determinación en pelo ha sido utilizada en algunos trabajos, aunque presenta diversos inconvenientes, ya que está afectada por el lugar del cuero cabelludo donde se toma la muestra y por la contaminación con tierra y champúes (35).

Las determinaciones en glóbulos rojos han sido utilizadas por diversos autores, ya que reflejan la disponibilidad del Zn para ser incorporado en el momento de la eritropoyesis y, por consiguiente, el estado nutricional en el período de vida media del eritrocito (16) (36) (37). Whitehouse y Prasad las utilizaron para profundizar el estudio de indicadores bioquímicos de fácil aplicación, comparando los resultados de la espectrofotometría de absorción atómica con los obtenidos utilizando horno de grafito y estudiaron la validez del método analítico expresando los resultados por g de eritrocitos (24).

La determinación de Zn eritrocitario y su expresión/g de eritrocitos fue utilizada para evaluar el estado

nutricional de mujeres adolescentes americanas blancas y negras y establecer los cambios en función de la edad y de la raza, concluyéndose que existía un incremento con la edad, pero no diferencias raciales (37).

Posteriormente, diversos autores determinaron Zn y Cu en el lisado de glóbulos rojos expresando los resultados en relación con el paquete globular y con la concentración de Hb (25) (38-40). En consecuencia, los valores de la bibliografía son difíciles de comparar por el diferente modo de expresión y no existen valores de referencia.

Butterworth, *et al* introdujeron la expresión en relación al volumen del paquete globular, pero no dieron valores absolutos, sino que estudiaron los cambios en el Zn eritrocitario para ver el efecto de la suplementación con ácido fólico sobre el estado nutricional con respecto al Zn, concluyendo que no había modificaciones (25).

Thomas, en varones de 22 a 35 años (n=15) con IZn de 15 mg/d publica valores promedio de 110 $\mu\text{M/L}$ (719 $\mu\text{g/L}$) (38), que son algo más bajos que los encontrados en el presente trabajo: 174-248 $\mu\text{M/L}$ (1.130 y 1.610 $\mu\text{g/dL}$ de glóbulo rojo), sin diferencias significativas entre mujeres y varones (1.310 \pm 200 vs. 1.270 \pm 190).

Los valores de Zn eritrocitario también han sido utilizados en recién nacidos encontrando correlación con la edad gestacional (39) y en embarazadas, evidenciando la utilidad del indicador para estudiar el efecto de la suplementación con Zn (40).

La relación Zn/Hb del presente trabajo no fue significativamente diferente entre varones y mujeres (41,5 \pm 6,4 vs. 40,5 \pm 4,1 $\mu\text{g/g}$), resultados que concuerdan con estudios previos en diferentes grupos étnicos, que evidencian un incremento de la relación Zn/Hb en función de la edad. Durante la infancia la relación Zn/Hb es baja, incrementándose desde 18,7 \pm 6,1 $\mu\text{g/g}$ entre el nacimiento y los 6 meses hasta alcanzar en la adolescencia los valores del adulto que son de 42,2 \pm 5,6 $\mu\text{g/g}$ (41) similares a los obtenidos en el presente trabajo.

Los valores de CuS de los individuos estudiados en el presente trabajo oscilaron entre 40 y 122 $\mu\text{g/dL}$, sin diferencias significativas entre varones y mujeres. Estas cifras son similares a las obtenidas en los estudios epidemiológicos de EE.UU. (NHANES II) (41) que han establecido como rangos de normalidad entre 70-140 $\mu\text{g/dL}$, para los varones, y entre 80-155 $\mu\text{g/dL}$ para las mujeres. La concentración de cobre en suero también varía ampliamente, estando influida por la edad, sexo y estado fisiológico, por lo cual no constituye un buen indicador de estado nutricional. En el caso de las mujeres, los valores se incrementan al administrar anticonceptivos, aspecto que no fue tenido en cuenta en los estudios poblacionales de EE.UU.

Las determinaciones de cobre en glóbulos rojos han sido utilizadas por muy pocos autores como indi-

cadores de estado nutricional. Ruz, *et al* (33) han utilizado esta determinación fundamentalmente para establecer comparaciones con datos de actividades de algunas enzimas cobre-dependientes propuestas como indicadores más sensibles de estado nutricional.

En el presente trabajo las determinaciones de Cu en suero se complementaron con las de Cu en glóbulos rojos, obteniéndose valores entre 30 y 110 $\mu\text{g}/\text{dL}$ sin diferencias significativas entre mujeres y varones (63 ± 19 vs. 59 ± 12 $\mu\text{g}/\text{dL}$). A diferencia del Zn, la relación CuGR/CuS fue algo inferior a 1, sin diferencias significativas entre mujeres y varones ($0,7\pm 0,3$ vs. $0,7\pm 0,2$).

Algunos autores postulan que la relación ZnPI/CuS podría ser de utilidad para establecer desequilibrios nutricionales (42) (43). Los resultados del presente trabajo, para varones y mujeres, fueron respectivamente: $1,1\pm 0,4$ vs. $0,8\pm 0,2$ ($p=0,017$), diferencias debidas a que los valores de Zinc en plasma presentaron una distribución diferente entre varones y mujeres, con un desplazamiento de la mediana y del promedio (Figura 4).

Por otra parte, la relación ZnGR/CuGR (Tabla III) no fue estadísticamente diferente entre varones y mujeres ($24,3\pm 5,4$ vs. $25,0\pm 9,5$ $\mu\text{g}/\mu\text{g}$), con un rango de 17,0 a 38,9 $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ (Tabla VI).

Tabla VI. Medianas y los percentilos 5 y 95 para algunos valores de referencia propuestos en relación a los indicadores bioquímicos de Zn y Cu

	Mediana	P 5	P 95
Zn PI ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	80	49	131
Zn GR ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	1360	1130	1610
Zn/Hb ($\mu\text{g}/\text{g}$)	40,2	34,4	47,5
Cu S ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	87	45	124
Cu GR ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	58	36	78
Zn GR/ Cu GR ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$)	22,5	17,0	38,9

En aquellos casos donde no hubo diferencias significativas entre V y M se unificaron los datos de los parámetros estudiados y sus relaciones, calculando los valores de la mediana y de los percentilos 5 y 95, que figuran en la Tabla VI.

Conclusiones

Los resultados del presente trabajo evidencian que las ingestas de Zn y de Cu fueron superiores a las recomendaciones para los adultos varones y mujeres en el 100% de los casos estudiados. Los rangos de los indicadores estudiados pueden ser orientativos para interpretar los valores de grupos de individuos de Argentina en los que no se cuente con datos de ingesta de los micronutrientes estudiados.

AGRADECIMIENTOS

Financiado por UBACyT, subsidio B 103.

CORRESPONDENCIA

DRA. MARIA LUZ PITA MARTÍN DE PORTELA

Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

Junín 956, 2 Piso

1113 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina

mportela@ffyba.uba.ar

Referencias bibliográficas

- Cousins R, Hempe JM. Zinc. In: ML Brown, editor. Present Knowledge in Nutrition. 6^a ed. Washington, DC: Nutrition Foundation; 1990. p. 251-60.
- O'Dell BL. Copper. In: ML Brown, editor. Present Knowledge in Nutrition. 6^a ed. Washington, DC: Nutrition Foundation; 1990. p. 261-7.
- Aggett PJ, Gomerford JG. Zinc and Human Health. Nutr Rev 1995; 53 (Suppl 1): 16-22.
- Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: The National Academies Press; 2002.
- Prasad AS, Oberleas D, Wolf P, Horwith JP. Studies on zinc deficiency: changes in trace elements and enzyme activities in tissues of zinc-deficient rats. J Clin Invest 1967; 46: 549-57.
- Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. Am J Clin Nutr 1991; 53: 403-12.
- Rosado JL, Lopez P, Morales M, Muñoz E, Allen LH. Bioavailability of energy, nitrogen, fat, zinc, iron and calcium from rural and urban Mexican diets. British J Nutr 1992; 68: 45-58.
- Human vitamin and mineral requirements. Report of a Joint WHO&FAO Expert Consultation. Rome: Food and Nutrition Division, FAO; 2002.
- Shrimpton R. Zinc deficiency, is it widespread but under-recognized?, Focus on micronutrients, United Nations, Subcommittee on Nutrition, SCN News 1993; 9: 24-7.
- Solomons NW. On the assesment of zinc and copper nutriture in man. Am J Clin Nutr 1979; 32: 856-71.
- Pita Martin de Portela ML, Río ME, Slobodianik NH. Aplicación de la bioquímica a la evaluación del estado nutricional. Buenos Aires: López Libreros Editores; 1997. p. 95-120.
- O'Dell BL. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations. Chapter 2. Food and Nutrition Bulletin 2004; 25 (Suppl 1): 130-60.
- Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. J Nutr 2000; 130 (Suppl 5): 1350-4.
- Beisel WR, Pekarek RS, Wannemacher RW. Homeostatic mechanisms affecting plasma zinc levels in acute stress. Trace Elem Human Health Dis 1976; 1: 87-106.

15. Jacobs GM, Hambidge KM, Stall C, Pritts J, Nelson D. Daily variations in plasma zinc in normal adult women. 2. Trace Elem Man Anim 1988; 6: 491-2.
16. Gibson RS. Assessment of Zinc Status. In: Principles of Nutritional Assessment. Gibson RS. New York-Oxford: Oxford University Press; 1990. p. 542-53.
17. Gibson RS: Assessment of Copper Status. In: Principles of Nutritional Assessment. Gibson RS. New York-Oxford: Oxford University Press; 1990. p. 520-6.
18. Johnson PhE, Hunt CD, Milne DB, Mullen LK. Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. Am J Clin Nutr 1993; 57: 557-65.
19. Closa SJ, de Landeta MC. Tablas de Composición de Alimentos. Base de datos ARGENFOODS. Universidad Nacional de Luján. Buenos Aires, Argentina; 2002.
20. Holland B, Welch AA, Unwin ID, Buss DH, Paul AA, Southgate DAT. Mc Cance and Widdowson's: The Composition of Foods. Fifth revised and extended edition. Royal Society of Chemistry, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. London (UK), 1993.
21. Scherz H, Senser F, Soucl S, Fachmann W, Kraut H. Food Composition and Nutrition Tables. 5th ed. Stuttgart: CRC Press; 1994.
22. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, Human Energy Requirements. Rome: WHO; 2004.
23. Dietary Reference Intakes. Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Panel on Macronutrients, Panel on the Definition of Fiber, Institute of Medicine of the National Academies, EE.UU. and Canada. Washington, D.C: The National Academies Press; 2002.
24. Whitehouse RC, Prasad AS, Rabbani PI, Cossack ZT. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. Clin Chem 1982; 28: 475-80.
25. Butterworth CE, Hatch K, Cole Ph, Sauberlich HE, Tamura T, Cornwell PhE, *et al.* Zinc concentration in plasma and erythrocytes of subjects receiving folic acid supplementation. Am J Clin Nutr 1988; 47: 484-6.
26. Perkin Elmer Corp. Analytical method for atomic absorption spectrophotometry. Perkin Elmer Corp., Norwalk C.T., 1971.
27. Dawson-Saunders, Trapp R. Bioestadística Médica. México DF: Editorial El Manual Moderno; 1994.
28. Gibson RS, Heath L, Prosser N, Parnell W, Donovan UM, Green T, *et al.* Are young women with low iron stores at risk of zinc deficiency as well as iron deficiency? Trace Elements in man and in animals (Roussel AM, Anderson RA, Favrier AE). New York: Kluwer Academia/Plenum Publishers; 2000.
29. Ruz M, Cavan KR, Bettger WJ, Thompson MB, Gibson R. Development of a dietary model for the study of mild deficiency in humans and evaluation of some biochemical and functional indices of zinc status. Am J Clin Nutr 1991; 53: 1295-303.
30. Hotz CH, Peerson JM, Drown KH. Suggested cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). Am J Clin Nutr 2003; 78: 756-64.
31. Hotz CH, Brown KH, guest editors. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZINCG) Technical Document # 1. Food and Nutrition Bulletin 2004; 25 (Suppl 1): 91-204.
32. Briefel RR, Bialostosky K, Kennedy-Stephenson J, McDowell MA, Bethene Ervin R, Wright JD. Zinc intake of the U.S. population: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J Nutr 2000; 130 Suppl 5: 1367-73.
33. Ruz M, Cavan K, Bettger WJ, Gibson R. Erythrocytes, erythrocytes membranes, neutrophils and platelets as biopsy materials for the assesment of zinc status in humans. Brit J Nutr 1992; 68: 5115-27.
34. Uauy R, Castillo Durán C, Fisberg M, Fernández N, Valenzuela A. Red cell superoxide dismutase activity as an index of human copper nutrition. J Nutr 1985; 115: 1650-5.
35. Nynke de Jong, Gibson RS, Thomson CD, Ferguson EL, McKenzie JE, Green TJ, *et al.* Selenium and zinc status are suboptimal in a sample of older New Zealand women in a community-based study. J Nutr 2001; 131: 2677-84.
36. Taylor Baer M, King JC. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. Am J Clin Nutr 1984; 39: 556-70.
37. Kenney MA, Ritchey SJ, Culley P, Wendy Sandoval M, Moak S, Schilling P. Erythrocyte and dietary zinc in adolescent females. Am J Clin Nutr 1984; 39: 446-51.
38. Thomas EA, Bailey LB, Kauwell GA, Doh-Yeel Lee, Cousins RJ. Erythrocyte metallothionein response to dietary zinc in humans. J Nutr 1992; 122: 2408-14.
39. Speich M, Bousquet B, Auget JL, Gelot S, Laborde O. Association between magnesium, phosphorus, copper and zinc in umbilical cord plasma and erythrocytes, and the gestational age and growth variables of full-term newborns. Clin Chem 1992; 38: 141-3.
40. Negggers YH, Goldenberg RL, Tamura Tsunenobu, Johnston KE, Copper RL, Dubard M. Plasma and erythrocyte zinc concentrations and their relationship to dietary zinc intake and zinc supplementation during pregnancy in low income African-American women. J Am Diet Association 1997; 97: 1269-74.
41. Rodríguez PN, Zeni SN, Suárez CE, Ferreira Monteiro AG, Pita Martín de Portela ML, Friedman SM, *et al.* Dietas desequilibradas en niños preescolares: estudio en un jardín integral de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Arch Latinoam Nutr 2002; 52: 348-54.
41. Milne DB. Copper intake and assessment of copper status. Am J Clin Nutr 1998; 67 Suppl 5: 1041-5.
42. Feliú MS, Vidueiros SM, Piñeiro A, López C, Slobodianik NH. Proteína C reactiva, cobre y zinc séricos en un grupo de pacientes pediátricos críticos. Acta Bioquím Clin Latinoam 2006; 40: 229-31.
43. Reiser S, Smith JC, Mertz W, Holbrook JT, Scholfield DJ, Powell AS, *et al.* Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch. Am J Clin Nutr 1985; 42: 242-51.

Aceptado para su publicación el 11 de julio de 2008

