

Los elementos traza

Oscar Marino Alarcón-Corredor

Facultad de Ciencias. Departamento de Química. Laboratorio de Espectroscopia Molecular. Universidad de Los Andes.
Mérida. Venezuela

Recibido Noviembre 15, 2009. Aceptado Noviembre 30, 2009

TRACE ELEMENTS

Resumen

Existen elementos que, aunque presentes en cantidades muy pequeñas en los tejidos, son nutrientes esenciales. Ellos realizan funciones indispensables para el mantenimiento de la vida, el crecimiento y la reproducción. Su ingesta inadecuada puede dañar la función celular y fisiológica y con frecuencia causar la enfermedad. Estos se pueden dividir en aquellos esenciales para los animales superiores, los no esenciales, y los elementos tóxicos, que a bajas concentraciones pueden interferir con funciones vitales. Para ser considerado esencial, un elemento traza debe cumplir los criterios postulados por diferentes investigadores. Sin embargo, se debe reconocer que cualquier elemento traza se hace tóxico cuando ingresa al organismo en grandes cantidades. En los últimos años se ha producido una verdadera explosión de los conocimientos básicos sobre el metabolismo de los elementos traza. Esta explosión de la información ha llegado a la etapa en que los médicos van a ser llamados con mayor frecuencia para diagnosticar y tratar las anomalías de los elementos traza. El objetivo de esta revisión es proporcionar una perspectiva amplia sobre la definición, la esencialidad y las funciones biológicas de los elementos traza, entre ellos el cinc, el hierro y el cobre, los más estudiados en la actualidad.

PALABRAS CLAVE: Elementos traza, definición, esencialidad, funciones del cinc, funciones del hierro, funciones del cobre

Abstract

There are certain elements, although present in minute amounts in the tissues, are essential nutrients. They perform functions indispensable to maintenance of life, growth, and reproduction. Inadequate intakes may impair cellular and physiological function and often cause illness. They can be divided in those essential for higher animals, the nonessential, and the toxic elements that in low concentrations may interfere with vital functions. To be considered essential, a trace element must fulfill the criteria postulated by different researchers. However, it should be recognized that any essential trace element becomes toxic when it enters an organism in large amounts. In the past few years there has been a veritable explosion in basic knowledge about trace elements metabolism. This information explosion has now reached the stage where clinicians are going to be called upon more frequently to diagnose and treat trace elements abnormalities. The goal of this review is to provide a broad prospective on the definition, essentiality and biological functions of trace elements, especially zinc, iron, and copper the most studied at present.

KEY WORDS: Trace elements, definition, essentiality, zinc functions, iron functions, copper functions.

1. Introducción

Durante los años 60 y 70 se produjo un rápido y considerable progreso en el campo de los elementos traza. Tres eventos fundamentales determinaron este progreso. El primero correspondió al reconocimiento de la importancia nutricional de los elementos traza y a la gran significación de sus interrelaciones metabólicas.

El segundo se caracterizó por el desarrollo concomitante de la espectrofotometría de absorción atómica, una técnica analítica, que permite la valoración simultánea de diversos elementos presentes, a bajas concentraciones, en las plantas y en los animales. El tercer evento, y quizás el más importante, fue comprobar que la carencia de estos elementos, en los humanos, se

puede producir bajo las condiciones alimenticias más estrictas. Al mismo tiempo se descubrió una gran cantidad de metaloproteínas y/o metaloenzimas, con actividades específicas, que permite la identificación de lesiones bioquímicas específicas, relacionadas casualmente con las diversas manifestaciones de la carencia o del exceso de un determinado elemento traza en los organismos animales (1).

En los últimos años se ha producido un avance vertiginoso en el conocimiento básico de las funciones y las alteraciones de los elementos traza en los animales experimentales y en los seres humanos. Esta información ha alcanzado el momento en el cual los clínicos, y los médicos en general, tienen que diagnosticar y tratar con más frecuencia los trastornos de estos elementos. Por consiguiente, es necesario que el médico conozca los aspectos fisiológicos y metabólicos en relación con los elementos traza u oligoelementos. El objetivo de esta revisión es proporcionar una perspectiva amplia sobre el descubrimiento, la definición, la esencialidad y las funciones biológicas de los elementos traza, entre ellos el cinc, hierro y cobre, los más estudiados en la actualidad.

2. Definición de elemento traza

Los elementos traza u oligoelementos son aquellos elementos que, aunque presentes en cantidades muy pequeñas, en los tejidos corporales, son nutrientes esenciales por desempeñar una serie de funciones indispensables para mantener la vida. Sus ingresos inadecuados deterioran las funciones tisulares, y por lo general, producen la enfermedad. Otros elementos presentes a muy bajas concentraciones pueden interferir con las funciones vitales del organismo (2).

La presencia de estos elementos en los tejidos pasó inadvertida durante mucho tiempo y aún después de haber sido descubiertos, la falta de métodos adecuados para su análisis y valoración, conjuntamente con el descuido para reconocer su importancia determinó que fuesen reportados como presentes en trazas y condujo a su designación como elementos traza. Esta se

ha mantenido en el lenguaje popular, a pesar de que virtualmente en la actualidad todos ellos se pueden cuantificar en los diversos órganos y fluidos biológicos con gran exactitud y precisión (2), mediante la espectroscopia de absorción atómica acoplada con diversos métodos como la inyección en flujo continuo (3,4), la digestión ácida de las muestras asistida por microondas (5), horno de grafito y otras técnicas analíticas (6). En este momento está bien establecido que los elementos trazas pueden ser sustancias limitantes del crecimiento y el desarrollo, no sólo a causa de deficiencias ambientales sino por la ingesta de dietas desequilibradas que en el pasado fueron aceptadas como adecuadas.

3. Clasificación de los elementos traza

Los elementos traza se dividen de acuerdo a la frecuencia y a su significación biológica. Según Frieden (7), de acuerdo con su frecuencia, los elementos traza incluyen tres metales muy activos: hierro (Fe), cinc (Zn) y cobre (Cu), cuyas concentraciones promedio para un hombre adulto sano de 70 kg son de 4,5 g, 1,4-2,3 g, y de 80 mg, respectivamente. Todos los elementos restantes se consideran como ultratrazas, porque ellos se encuentran en concentraciones menores de 20 mg en un adulto sano. Por ejemplo, el cuerpo de un adulto normal de 70 kg contiene un total de 1,1 mg y de 12-20 mg de cobalto (Co) y de manganeso (Mn), respectivamente. De acuerdo con su significación biológica, los elementos traza se dividen en: a) esenciales para los animales superiores; b) los posibles esenciales; y, c) los no esenciales o contaminantes. A lo cual debemos añadir un cuarto grupo, los elementos tóxicos para los seres vivos (2).

4. Esencialidad de los elementos traza

La esencialidad de un elemento traza se ha definido de muchas maneras. Según la definición más simple: un elemento esencial es aquel necesario para mantener la vida; su ausencia o carencia determina la muerte del organismo. Sin embargo, las carencias severas de un

elemento que determinan la muerte son muy difíciles de producir, especialmente si éste se requiere en concentraciones muy pequeñas. Experimentalmente, este criterio riguroso no se puede satisfacer siempre y esto ha conducido a una definición más amplia de esencialidad (7). Mertz (8) propuso una definición más general, y más ampliamente aceptada, según la cual: un elemento es esencial cuando su ingreso deficiente determina invariablemente la disminución de una función de óptima a subóptima y cuando su administración (y no la de otros elementos) en cantidades fisiológicas y/o adecuadas previene o cura esta alteración. Para Cotzias (9) un elemento traza puede ser considerado esencial si cumple los siguientes criterios: i) estar presente en todos los tejidos sanos de todos los organismos vivos; ii) su concentración en estos tejidos debe ser relativamente constante; iii) su carencia debe producir alteraciones estructurales y fisiológicas similares en las diferentes especies; es decir, que las alteraciones determinadas por la carencia del metal son independientes de la especie estudiada; iv) su administración, en cantidades adecuadas, debe curar y/o prevenir estas alteraciones; v) las alteraciones inducidas por su carencia siempre se acompañan de cambios bioquímicos pertinentes y específicos, y vi) estos cambios bioquímicos se deben prevenir o curar, cuando la carencia se previene o se trata. Otro requisito de interés especial para los pediatras es que el metal debe atravesar las barreras placentaria y mamaria, a fin de asegurar un suministro adecuado al feto y al recién nacido (10).

Los expertos de la Organización Mundial de la Salud, de la Organización para la Agricultura y la Alimentación y del Organismo Internacional de Energía Atómica definen la esencialidad de un elemento de la siguiente manera: “un elemento se considera esencial para un organismo cuando la disminución de su ingreso, por debajo de cierto límite, determina consistentemente el menoscabo de una función fisiológica importante, o cuando el elemento es una parte integrante de una estructura orgánica (como una enzima) que desempeña una función vital en el organismo” (11). Sin embargo, Mertz (12) ha señalado que esta definición omite

un postulado previo de que el mecanismo de acción de un elemento traza esencial debe estar bien definido; también sustituye a otro criterio, que una vez se sugirió para la esencialidad, que las concentraciones tisulares de un elemento muestran una distribución normal, más que una distribución asimétrica. La consulta de expertos no ofrece criterios de aplicación general para la importancia fisiológica de las funciones, y esa determinación se deja a los grupos de expertos nacionales encargados de establecerla y a las recomendaciones nutricionales. El uso del término “fisiológica” en lugar de “bioquímica” implica que ni los cambios en la concentración de un elemento, ni las alteraciones de la función específica de una enzima, por sí solas son pruebas de esencialidad. Por último, el término “consistente” establece la necesidad de una confirmación independiente de los datos originales, antes de que un elemento pueda ser reconocido como esencial. Por consiguiente, la denominación de esencial para un elemento generalmente se reconoce cuando ha sido demostrada por más de un investigador independiente y en más de una especie animal.

Los elementos traza que cumplen estos requisitos y que en la actualidad se consideran esenciales para el hombre y las diversas especies son: cromo (Cr), Cu, Co, flúor (F), yodo (I), Fe, Mn, molibdeno (Mo), selenio (Se), vanadio (V), Zn, níquel (Ni), silicio (Si), arsénico (As) y estaño (Sn). Otros elementos considerados candidatos para obtener esta distinción son el bario (Ba), el boro (B), el bromo (Br) y el estroncio (Sr) (2). Ciertos elementos traza que no cumplen los criterios señalados están presentes en los tejidos vivos en concentraciones variables. Entre estos cabe mencionar a: aluminio (Al), antimonio (Sb), germanio (Ge), rubidio (Rb), plata (Ag), oro (Au), plomo (Pb), bismuto (Bi), titanio (Ti), circonio (Zr) y otros. Estos elementos se adquieren como contaminantes ambientales y reflejan el contacto del organismo con su medio ambiente. Liebscher y Smith (13) han propuesto que la forma de la curva de distribución de las concentraciones de un elemento traza en los tejidos, puede ser utilizada como un método para determinar si el elemento es esencial. Ellos basan esta propuesta

en evidencias obtenidas al estudiar los niveles de varios elementos traza, esenciales y no esenciales, encontrados en los tejidos de adultos sanos muertos por hechos violentos y quienes no tenían una exposición industrial conocida a los elementos en cuestión. De acuerdo con estos investigadores (13) para los elementos esenciales se postula un mecanismo de control interno, lo que lleva a una distribución tisular normal o simétrica; para los no esenciales, por el contrario, al no existir este control, su distribución tisular es similar a la ambiental (patrón asimétrico de distribución).

La clasificación de elementos traza en tóxicos se justifica para algunos como el Pb, el cadmio (Cd) y el mercurio (Hg), por sus propiedades dañinas a concentraciones relativamente bajas. Esta clasificación, sin embargo, tiene un valor limitado puesto que todos los elementos traza son tóxicos o potencialmente tóxicos, si se ingieren o se inhalan en cantidades muy elevadas durante largos períodos de tiempo (2, 8). El progreso desde la carencia severa del metal traza hasta sus manifestaciones tóxicas pasa por varias etapas, como se muestra en la Figura 1.

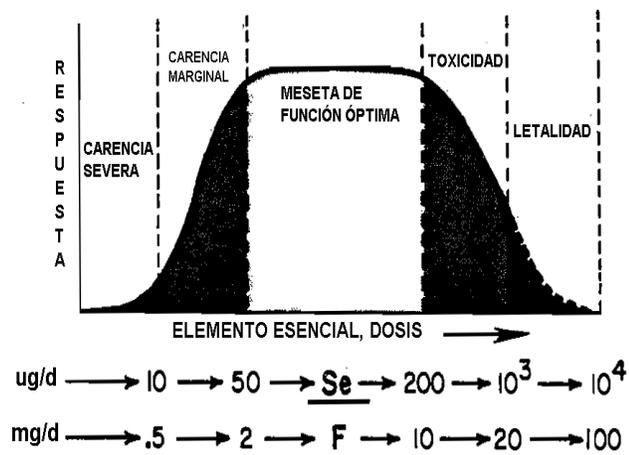


Figura 1. Rango de dosis respuesta de un elemento esencial. Se incluyen estimados de los requerimientos específicos en términos de μg por día para el selenio (Se) o de mg por día para el caso del flúor (F) (7).

En la carencia absoluta y/o severa del elemento traza, la muerte puede ocurrir. Con la ingesta limitada del oligoelemento, el

organismo sobrevive, pero puede mostrar una carencia marginal (Fig. 1). En relación con este esquema, Venchikov (14) presentó la relación dosis-respuesta en forma de una curva con dos máximos. La primera parte de la curva muestra un efecto cada vez mayor con el aumento de la ingesta del elemento traza hasta alcanzar una meseta, que expresa la acción biológica del elemento, la suplementación óptima y la función normal. El ancho de la meseta está determinado por la capacidad homeostática del individuo. Con un nuevo aumento del ingreso se entra en una fase de irritación y de estimulación de alguna función, expresando el metal su acción farmacológica. En esta fase, el elemento actúa como una droga independiente de un estado carencial. A dosis más elevadas aparecen signos de toxicidad, expresando la acción toxicológica del elemento, que conduce a la muerte. Posteriormente, el mismo Venchikov (15), con base en numerosos experimentos realizados con varios tejidos y especies animales, perfeccionó el concepto al establecer tres zonas de acción de los oligoelementos, denominadas (i) zona de acción biológica, (ii) zona inactiva, y (iii) zona de acción fármaco-toxicológica. Aunque esta curva puede variar cuantitativamente para cada nutriente esencial, el modelo básico es válido para casi todos los oligoelementos esenciales. Los ingresos, o los niveles de las dosis, en que estas distintas fases de acción se ponen de manifiesto, y el ancho óptimo de la meseta, varían considerablemente entre los elementos traza y pueden estar marcadamente afectadas por la medida en que varios elementos y compuestos están presentes en el cuerpo del animal y en la dieta que se consume. Por consiguiente, para cada elemento: a) existe un rango de seguridad y de exposición adecuado, dentro del cual los mecanismos homeostáticos son capaces de mantener sus concentraciones tisulares óptimas y las funciones normales, y b) cualquier elemento traza es potencialmente tóxico cuando este rango se sobrepasa (8).

Este hecho permitió el desarrollo del concepto de nivel máximo de ingesta tolerable (UL, *tolerable upper intake level*) que considera la toxicidad potencial de los micronutrientes. El

UL se define como “el nivel más alto de ingesta diaria de un nutriente, con menos probabilidad de riesgo de que se produzcan efectos adversos a la salud, en la mayoría de los individuos aparentemente sanos, en los correspondientes grupos específicos de edad. Cuando el ingreso se incrementa por arriba del valor del UL, el riesgo potencial de efectos dañinos puede incrementarse” (16). Los valores del UL para 14 elementos y 8 vitaminas se han proporcionado, al menos, para algunos subgrupos de la población. El concepto y los valores del UL han sido bien acogidos por muchos médicos y nutricionistas como una forma de abordar la creciente preocupación sobre los potenciales efectos negativos que puede ocasionar el consumo excesivo de algunos nutrientes. En la Tabla 1 se muestra el nivel máximo de ingesta tolerable (UL) de diversos elementos traza para un adulto sano.

Tabla 1. Nivel máximo de ingesta tolerable (UL) para diversos elementos traza, en un adulto sano de 70 kg

| Elemento | UL/día |
|----------|----------|
| Cu | 10 mg |
| Mn | 11 mg |
| B | 20 mg |
| I | 1,100 µg |
| Fe | 45 mg |
| Mo | 2,000 µ |
| Zn | 40 mg |
| V | 1,8 mg |
| Ni | 1,1 mg |

5. Funciones de los elementos traza

Los oligoelementos esenciales tienen diferentes modos de acción. La mayoría: a) actúan como componentes o como activadores claves de enzimas o de proteínas con función vital; b) sirven como unidades estructurales de proteínas y de

hormonas; c) forman parte de diversas proteínas de unión o almacenamiento, en especial, las metalotioneinas y diversas proteínas específicas como los “dedos de cinc” (*zinc fingers proteins*); d) pueden interactuar con los diversos tipos de vitaminas lipo- e hidrosolubles, y e) actúan como iones metálicos libres, a bajas concentraciones intracelulares.

a) Metales traza y enzimas (actividad enzimática)

Las enzimas son polímeros biológicos que catalizan las reacciones químicas que hacen la vida posible como se conoce. La presencia y conservación de un conjunto completo y equilibrado de enzimas son esenciales para: la desintegración de los nutrientes a fin de proporcionar la energía y las unidades químicas de construcción; el ensamble de esas unidades de construcción en proteínas, ADN, membranas, células, tejidos, y para el aprovechamiento de la energía para impulsar la motilidad celular, la contracción del músculo y otras funciones. Esta serie de reacciones de síntesis (anabolismo) y de destrucción (catabolismo) son fundamentales en el metabolismo celular y constituyen las denominadas vías metabólicas, claves para mantener la homeostasis corporal. Entre estas vías podemos citar: la glicólisis anaeróbica, el ciclo de Krebs, la producción de energía mitocondrial, la lipogénesis, etc. Con excepción de unas moléculas de ARN catalizadoras, o ribosomas, todas las enzimas son proteínas. Las deficiencias en la cantidad o en la actividad catalítica de enzimas claves se acompañan, por consiguiente, de alteraciones de las rutas metabólicas que ellas catalizan y determinan graves daños de la homeostasis corporal (17).

En la actualidad se dispone de una información muy extensa y variada sobre la interacción de los elementos traza, y otros bioelementos, con las enzimas. Esta interacción se puede clasificar en dos categorías: enzimas metal-activadas (complejos metal-enzima) y metaloenzimas. Clasificación que se basa fundamentalmente en la afinidad del metal por

la enzima, más que sobre una base estrictamente funcional (18,19).

Las enzimas-metal activadas se caracterizan porque: a) el metal (Me) activador está unido laxamente a la proteína y se pierde fácilmente durante el proceso de purificación de la misma; b) muchas enzimas contienen un número pequeño y constante de átomos/g de metal por mol, por lo general entre 1 a 4, que son necesarios para la total actividad de la enzima; c) el Me activador (frecuentemente el magnesio), durante la reacción química, actúa como un vínculo temporal entre la enzima y el sustrato de la reacción; d) la eficiencia de los metales como activadores difiere ampliamente; e) la concentración del metal es importante, ya que la mayoría de los metales a altas concentraciones inhiben la acción enzimática; f) existe igualmente un sinergismo entre pares de elementos para activar diversas enzimas, que muy frecuentemente actúan más eficazmente en presencia de trazas de elementos que no son indispensables para su actividad, y g) algunas enzimas requieren más de un metal para su máxima actividad (18,19).

En las metaloenzimas, por el contrario, el ión metálico se encuentra firmemente adherido a la molécula proteica, con formación de una metaloproteína, desempeñando el Me un papel muy importante en la función y/o en la estructura de la enzima; por ejemplo, en la anhidrasa carbónica, el Zn está profundamente incorporado en su estructura, 1 átomo de metal por mol de proteína. Si se elimina el Zn, la anhidrasa carbónica pierde su capacidad de funcionar como enzima. En las metaloenzimas, un número fijo de átomos del metal (por lo general, Fe, Zn, Cu, Mn, Co, Ni, etc) están firmemente asociados con una proteína específica (6, 19). Esta combinación determina una función catalizadora única e incrementa la especificidad del elemento traza. Se estima que de un cuarto a un tercio de todas las enzimas requieren un ion metálico como participante funcional (7). De acuerdo con Parisi y Vallee (19) en las metaloenzimas: a) el Me se retiene durante la purificación de la enzima; b) el contenido del metal y la actividad enzimática están

directamente correlacionados; y c) la remoción del Me disminuye la actividad enzimática, de una manera proporcional. En cualquiera de los dos grupos (enzimas-metal activadas y metaloenzimas), el papel de los iones puede ser: mantener la conformación estructural de la proteína enzimática, unir el sustrato a la proteína, o intercambiar electrones en las reacciones (6, 18, 19). En la Tabla 2 se enumeran algunas de las cuproenzimas y proteínas de cobre importantes para el hombre, y en la Tabla 3 se enlistan algunas de las Zn-enzimas y Zn-proteínas de interés para el hombre.

b) Oligoelementos y proteínas con funciones vitales

Ciertos oligoelementos actúan como componentes esenciales de proteínas con funciones vitales, por ejemplo, el Fe en la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos; el Co en la vitamina B₁₂, el Cr en la cromodulina, o el Cu en la ceruloplasmina y el Zn y el I en diversas hormonas. En este sentido, el Zn desempeña un papel claro en la síntesis, almacenamiento y secreción de insulina, así como en la integridad conformacional de la insulina en la forma hexamérica, y su disminución afecta la capacidad de las células de los islotes para producir y secretar insulina (27). El I en combinación con el aminoácido tirosina forma parte de las hormonas tiroideas mientras, que el Cr incrementa la unión de la insulina a las células debido al aumento del número de los receptores de insulina.

El receptor de la insulina (RI), presente en prácticamente todas las células, está compuesto por dos subunidades α extracelulares que contienen el sitio de unión de la insulina, y dos subunidades β transmembrana (28).

Una vez que la insulina se une a la subunidad α se produce una fosforilación específica de la subunidad β a través de una cascada de reacciones de fosforilaciones intermoleculares (29). La enzima parcialmente responsable de la fosforilación, que conduce a un aumento de la sensibilidad a la insulina, es la tirosina cinasa del RI, que se activa por el Cr. El Cr también inhibe la fosfotirosina fosfatasa (PTP-1), un homólogo

Tabla 2. Cuproenzimas y cuproproteínas

| ENZIMAS | FUNCIONES |
|--|--|
| Superóxido dismutasa(Cu, Zn-SOD) | Dismutación del anión superóxido. |
| Citocromo oxidasa (CCO) | Oxidación del citocromo C, transporte de electrones en la cadena mitocondrial y producción de energía. |
| Tirosinasa | Síntesis de melanina. |
| Dopamina-B-hidroxilasa | Conversión de dopamina en noradrenalina. |
| Lisiloxidasa (LO) | Formación de tejido conectivo, incluido hueso, vasos sanguíneos, vasos, piel, pulmones y dientes. |
| Ceruloplasmina (Cp) Ferroxidasa I | Transporte de cobre. Metabolismo del Fe. Oxidación de aminas biogénicas. Acción anti-inflamatoria y depuradora de radicales libres |
| Uricasa (Uratooxidasa) | Oxidación del ácido úrico. |
| Aminooxidadas (AO) (cuproproteínas) | Inactivación de aminas fisiológicamente activas como histidina, tiramina y poliaminas. |
| Monoaminoxidasa (MAO) | Inactivación de catecolaminas. serotonina, tiramina y dopamina |
| Diaminoxidasa. | Inactivación de la histamina y diversas poliaminas que participan en la proliferación celular |
| Monooxigenasa amidante de peptidilglicina alfa | Participa en la síntesis de péptidos bioactivos. |
| Factores V y VIII | Coagulación de la sangre |
| Angiogenina | Formación de vasos sanguíneos. |
| Hefaestina | Absorción de hierro a nivel intestinal. |
| Glicoproteína de la matriz del cartílago (GMC) | Función desconocida. |
| Proteína priónica | Función normal actualmente desconocida. |
| Proteína precursora del β -amiloide | Función desconocida en la actualidad |

Referencias: (20, 21, 22).

Tabla 3. Enzimas y proteínas de cinc

| ENZIMAS | FUNCIÓN |
|--|--|
| Retinol deshidrogenada | Ciclo visual. |
| Anhidrasa carbónica | Regulación del equilibrio ácido-base. |
| Carboxipeptidasas A y B | Hidrólisis de los restos C-terminales de aminoácidos. |
| Fosfatasas alcalinas | Hidrólisis de ésteres monofosfóricos a pH entre 8 y 10.7 |
| Aminopeptidasas (Leucinaminopeptidasa) | Hidrólisis de los l-péptidos disociando un resto terminal con un grupo amino libre |
| ADN-polimerasas y ARN-polimerasas | Síntesis de polinucleótidos |
| Transcriptasa inversa | Importante en la acción de los virus. |
| Lactato deshidrogenasa | Transformación del ácido láctico en pirúvico |
| Superóxido dismutasa | Depuradora de radicales libres |
| Fructosa-1,6-bifosfatasa | Metabolismo de la glucosa. |
| Enzima convertidora de la angiotensina | Regulación de la presión arterial |
| Colagenasas 1,2 y 3 | Ruptura del colágeno y destrucción de diversas moléculas bioactivas. |
| Δ -aminolevulinato deshidratasa | Síntesis del grupo hemo |
| Gliceraldehido-3-P deshidrogenasa | Glicólisis |
| Fosforilasa nucleósido | Metabolismo de las purinas |
| Deshidrogenasa málica | Ciclo de Krebs |
| Deshidrogenasa glutámica | Desaminación oxidativa del glutamato |
| Metaloproteinasas de la matriz (MMPs) | Endopeptidasas que intervienen en múltiples procesos fisiológicos y patológicos. |
| Leucotrieno A ₄ hidrolasa | Enzima clave en la transformación del ácido araquidónico en los leucotrienos biológicamente activos. |

Referencias: (19, 23, 24, 25, 26).

de la tirosina fosfatasa (PTP-1B) de la rata, que inactiva el RI. Esta combinación de activación de la cinasa e inhibición de la tirosina fosfatasa, por el Cr, intensifica la fosforilación del RI, que se asocia con un aumento de la sensibilidad a la insulina (29, 30).

c) Elementos traza y metalotioneínas

Las metalotioneínas (MT) constituyen un grupo de proteínas de bajo peso molecular ampliamente distribuidas en los organismos. Se caracterizan por tener un alto contenido de grupos sulfhidrilo (-SH) provenientes de los aminoácidos cisteínas (entre el 23 y el 33 por ciento) capaces de unir metales esenciales y no esenciales, sin puentes disulfuro y sin aminoácidos aromáticos ni histidina (31). Estas proteínas se han identificado en el reino animal, así como en plantas superiores, microorganismos eucariotas y algunos procariotas. En los mamíferos, las MT se encuentran presentes en todos los tejidos, exhibiendo su mayor concentración en hígado, riñón, páncreas e intestino. A nivel celular, las MT se localizan principalmente en el citoplasma, sin embargo, algunos estudios han mostrado su presencia en el interior de los lisosomas y en el núcleo celular. En los seres vivos, la concentración de las MT varía ampliamente, lo que depende de la influencia de varios factores como el tipo de organismo, el tejido, la edad, el estado de desarrollo, el régimen dietético, la historia de exposición a metales y seguramente la presencia de otros factores aún por identificar (32).

La clasificación más empleada se basa en las características estructurales de las MT e incluye tres clases MT-I a MT-III, con diferentes formas moleculares o isoformas (polimorfismo) (33). Cada una de las isoformas exhibe diferencias en sus afinidades de unión por cada metal y aún por un mismo metal, particularidad que puede estar relacionada con las funciones biológicas de las MT (32). Varios metales, así como una gran cantidad de factores fisiológicos y patológicos inducen la síntesis de las MT (31, 32). En humanos sabemos que las MT-I y II están inducidas en enfermedades neurodegenerativas tan importantes como la

enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple (34, 35).

Desde el descubrimiento en 1991 de la MT-III como un posible factor inhibidor de la supervivencia neuronal implicado en la etiología de la enfermedad de Alzheimer (36), el interés por estas proteínas ha crecido de manera extraordinaria. En la actualidad, la función de estas proteínas no ha sido aclarada completamente, sin embargo, se ha postulado que pueden tener un papel importante en los procesos de detoxificación de metales pesados, regulación del metabolismo de Zn y Cu, estabilización de membranas celulares, activación de apoenzimas, captura y eliminación de radicales libres, así como en la modulación de la expresión de algunos genes (32), protección frente al estrés oxidativo, adaptación al estrés, efectos antiapoptóticos y regulación del crecimiento neuronal excesivo (37). Hidalgo et al. (38) revisaron lo relacionado con la biología de la familia de las MT en el contexto de su expresión y papel funcional en el sistema nervioso central (SNC). Recientemente, Inoue et al. (39) han revisado el papel de las MT como mediadores antiinflamatorios que protegen contra varias condiciones inflamatorias, incluyendo alérgicas y oxidativas. Para Thirumoorthy et al. (33) las funciones conocidas de las MT incluyen papeles metalo-reguladores en el crecimiento y regulación celular y en la síntesis incrementada de MT en los tejidos que proliferan, lo cual sugiere su papel crucial en el metabolismo de los tejidos normal y neoplásico.

Proteínas “dedos de cinc”

En el plano estructural, la secuencia de residuos aminoacídicos en una proteína está dividida en distintas subsecuencias, las cuales constituyen una región, estructura o componente independiente. Estos son los llamados “dominios”. El ión Zn es el componente principal de uno de los dominios más comúnmente hallados en las proteínas: los “dedos de cinc” o dominios *zinc fingers* (40), pequeños dominios de proteínas en los cuales el Zn desempeña un papel estructural que contribuye a la estabilidad del complejo, cuya particularidad

es la coordinación de uno o más átomos de Zn a través de residuos de cisteína e histidina (Fig. 2).

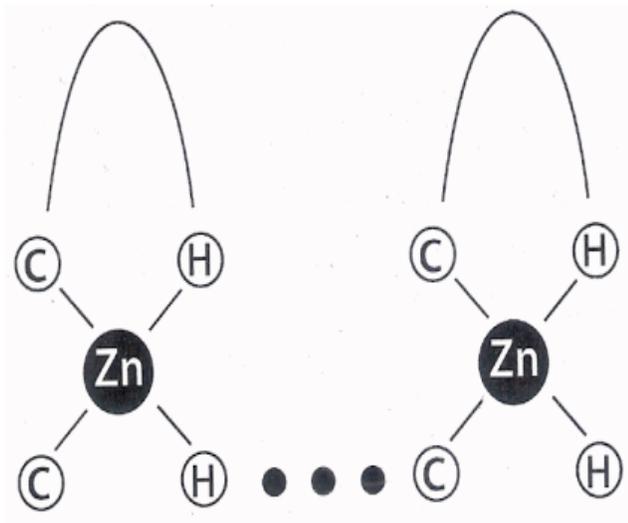


Figura 2. Diagrama de un tipo de proteína dedos de cinc. Esta proteína pertenece a la familia Cys-Cys-His-His, donde C= cisteína y H= histidina.

Los dedos de Zn son estructuralmente diversos y están presentes entre las proteínas que realizan una amplia gama de funciones en diversos procesos celulares, como la replicación y la reparación, la adhesión celular, la transcripción y la traducción, el metabolismo y la señalización, la proliferación celular y la apoptosis, y la transducción de señales (41). Estas proteínas son uno de los dominios de unión al ADN más comunes en los eucariotas (42). De acuerdo con Gamsjaeger et al. (43) los dedos de Zn tienen actividades adicionales, tales como el reconocimiento del ARN y de otras proteínas y pueden mediar las interacciones proteína-proteína (44).

La estructura repetitiva dedos-cinc en las proteínas representa otra función estructural sumamente importante para el Zn ya que permite a los polipéptidos, demasiado pequeños para plegarse por sí mismos, plegarse de manera estable cuando se estabilizan gracias al metal unido. Se conocen y se caracterizan bioquímicamente más de 10 clases de dedos-cinc. Las proteínas con dedos de Zn entrañan factores de transcripción para ADN (p. ej., ácido retinoico y receptores calcitriol); la

superfamilia de hormonas-esteroides receptor-tiroideo; y, la familia de proteínas que incluyen al gen BRCA1 de susceptibilidad para el cáncer mamario y ovárico (41).

Además, se ha demostrado que el Zn desempeña un papel esencial en la transcripción génica; numerosos factores de transcripción poseen esta estructura dedos-cinc. En este sentido, los factores de transcripción que modulan la síntesis de ARN tienen varios dominios en forma de dedos de Zn y numerosas hormonas, entre ellas las sexuales y tiroideas, así como las vitaminas A y D, ejercen su función por unión con factores de transcripción que contienen dichas estructura (45).

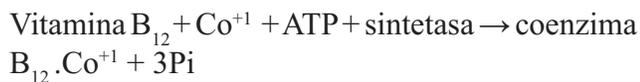
d) Elementos traza y vitaminas

Interacciones entre metales traza esenciales y el metabolismo de las vitaminas lipo- e hidrosolubles también se han publicado en estudios realizados en humanos y en animales. En la actualidad se reconoce la complejidad de la interacción entre la deficiencia o el exceso de vitamina A (retinol) y el Fe (46), Zn (47, 48) y Cu (49, 50). En ratas adultas la cantaxantina de los alimentos (un pigmento carotinoide) y el exceso de vitamina A tiene un efecto adverso sobre el estado corporal del Fe (51), Cu y Zn (52). La vitamina E (α -tocoferol) también se ha informado que se interrelaciona con los metabolismos del Fe (53) y del Cu (49, 54).

Es un hecho conocido que la vitamina D (VD) es convertida en el hígado en 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-VD) y finalmente en el riñón en 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25-(OH)₂-VD), su forma biológicamente activa, antes de poder llevar a cabo sus funciones. (55). La VD juega un papel muy importante en la homeostasis del Ca, magnesio (Mg) y del P en humanos y en otras especies e incrementa la absorción intestinal de Zn (56, 57), Cu, Fe y de otros cationes. Además, el estado nutricional del Zn modula la respuesta del 1,25-(OH)₂-VD frente al agotamiento de Ca (58). En ratas intoxicadas con Cu, la conversión de la 25-OH-VD en 1,25-(OH)₂-VD está alterada (59) mientras que la carencia alimenticia de Zn

incrementa la concentración sérica de 25-OH-VD (60). La administración de dosis altas de vitamina K₃ (menadiona) incrementa, en ratas, la concentración de Fe a nivel hepático, con sus secuelas características (61).

En relación con las vitaminas hidrosolubles se sabe que el Co es un componente integral de la vitamina B₁₂ (cianocobalamina-cobalto que contiene un anillo tetrapirrólico) (62). El Co se une a la vitamina B₁₂ para dar lugar a la cianocobalamida en la siguiente reacción:



La coenzima y las formas metiladas de esta vitamina son esenciales para el reciclaje de la coenzima activa del folato, la metilación de la homocisteína para formar metionina y para el metabolismo del propionato. La vitamina B₁₂ también es esencial en el metabolismo de los ácidos grasos y aminoácidos alifáticos, a través de su papel en la isomerización de la metilmalonil-CoA a succinil-CoA, en la síntesis de ácido desoxirribonucleico, y para la prevención de la anemia perniciosa (63).

En su condición de agente reductor, el ácido ascórbico tiene otras funciones importantes que parecen ser no enzimáticas, favorece la absorción de hierro, al reducirlo a su estado ferroso en el estómago.

e) Funciones de los iones metálicos de los elementos traza

Un grupo de elementos traza esenciales es responsable de la estructura tisular. El F actúa sobre el hueso y el esmalte para mejorar su estructura cristalina, pero sus otros efectos siguen sin explicación. La capacidad de Si para formar múltiples enlaces con los polímeros de carbohidratos y proteínas puede servir como un organizador de la estructura cuaternaria (6).

A continuación revisaremos algunas de las funciones de los elementos traza: Zn, Cu y Fe, los metales más estudiados en la actualidad.

Funciones del Zn

El Zn posee una serie de propiedades químicas que lo hacen único y muy útil en varios sistemas biológicos, y por lo tanto, partícipe de un gran número de procesos metabólicos. (64). A diferencia del Fe y del Cu, no cambia su estado electroquímico, por lo que no es útil en reacciones de óxido-reducción; sin embargo, por la misma razón, el organismo no corre riesgo de daño por oxidación, lo que permite que el Zn sea transportado y utilizado más fácilmente. En consideración a la extraordinaria variedad de funciones biológicas de este metal, hasta el momento ha resultado prácticamente imposible asociar la bioquímica del Zn con los aspectos clínicos y funcionales debidos a su deficiencia. Sin embargo, es claro que el aporte de este elemento por debajo de las cantidades apropiadas puede interferir con la función celular en gran variedad de órganos y vías metabólicas (65).

El Zn es necesario para la integridad de las histonas, proteínas íntimamente involucradas con el ADN, además de ser un componente de las polimerasas del ADN y del ARN y de diversas enzimas citosólicas involucradas en la síntesis de proteínas, razón por la cual se ha mencionado que el Zn puede desempeñar un papel central en el crecimiento celular (64, 65).

Yamasaki et al. (66) han sugerido que el Zn puede ser un nuevo segundo mensajero (regulador) intracelular con una importancia biológica similar a la del calcio. El Zn imita las acciones de diversas hormonas, factores de crecimiento y citocinas, lo que sugiere que el Zn puede actuar sobre las moléculas de señalización intracelular (67) y se considera como un neurotransmisor (68). El Zn es esencial para la maduración y función del sistema nervioso central (SNC), incluyendo el cerebro, debido en parte a su participación en el metabolismo de los ácidos nucleicos y de las proteínas, en la división y en el crecimiento celular (69). Además, parece ser importante para la neurogénesis, la migración neuronal y la sinaptogénesis y su carencia puede interferir con los procesos de neurotransmisión y el subsiguiente desarrollo neurofisiológico (70,

71). El Zn también está comprometido con el metabolismo de las hormonas tiroideas, con la función de los receptores y con el transporte de otras hormonas que pudieran influenciar al SNC (72).

Otros aspectos importantes de la neuroquímica del Zn incluyen su papel como componente estructural del “factor de crecimiento del nervio” (73). La importancia del Zn en la química y fisiología del cerebro es sin duda responsable de los desordenes del pensamiento, del humor, de la capacidad de aprendizaje y del comportamiento que ocurren en asociación con deficiencias de este elemento (73-75), aunque tales ideas no son frecuentemente bien vistas en psiquiatría y ciencias sociales. Trastornos de la visión, del gusto y algunas veces del olfato se encuentran en los estados de deficiencia de Zn (76-80). Los efectos sobre el gusto son prominentes y aparentemente comprometen la gustina, una Zn metaloproteína, presente en la saliva y en los botones gustativos, la cual está disminuida en la saliva de la parótida de pacientes con pérdida de la agudeza gustativa (hipogeusia), en asociación con alteraciones morfológicas de los botones gustativos (81) que revierten por la administración exógena de Zn (82, 83). De acuerdo con Tatcher et al. (84) la gustina de la saliva de la parótida humana es la anhidrasa carbónica, una Zn-metaloenzima tipo VI.

En su forma iónica, el Zn también estabiliza las membranas celulares de los elementos figurados de la sangre (eritrocitos, leucocitos y plaquetas), protegiéndolos de la peroxidación inducida por metales pesados o por el oxígeno (75), interviene en la actividad de los factores tímicos del suero y juega un papel relevante en el desarrollo de las funciones de los linfocitos T, contribuyendo así en la inmunidad mediada por estas células (85).

El Zn, por su participación en las metaloproteinasas de la matriz, desempeña un importante papel en muchos procesos biológicos y patológicos que incluyen el remodelado tisular, la cicatrización de heridas, la inflamación, la aterosclerosis y el cáncer (86). El metal participa en la regulación de la ingesta alimenticia probablemente a través de su influencia sobre la

función del hipotálamo (87, 88) y puede afectar las concentraciones de varios neurotransmisores y/o aminoácidos y puede influenciar el metabolismo de los carbohidratos (89), así como la secreción de la hormona del crecimiento (GH), las somatomedinas (IGF-I), y los esteroides sexuales (90).

El Zn está relacionado con los procesos de crecimiento y diferenciación celular, por esta razón el organismo en crecimiento es especialmente vulnerable a los efectos adversos determinados por su ingreso inadecuado. De una manera similar, las células con una alta tasa de recambio metabólico, especialmente las del sistema inmune y gastrointestinal, son muy vulnerables a la carencia de Zn (91). La concentración de Zn en el intestino puede tener un efecto directo sobre la reproducción de ciertos parásitos (nematodos) (92). Para algunos helmintos, el Zn pudiera modificar la destrucción de las formas de larvas infestantes durante su fase de migración tisular antes de establecerse las formas adultas en la luz intestinal (93). Evidencias obtenidas de trabajos realizados en Jamaica sugieren que el estado nutricional del Zn puede influenciar la infestación por tricocéfalos (94). Por consiguiente, la alteración en el ingreso alimentario de Zn con su efecto sobre las reservas funcionales del huésped y la concentración intraluminal del ión se pudiera postular que influencia los procesos infestantes con helmintos con una cierta base teórica (95).

El Zn es esencial para la fertilidad masculina y para mantener la estructura y función normal del espermatozoide (96). El metal tiene propiedades antivirales, antibacterianas, antirradiación y anticancerígenos. El Zn se añade a las pastas de dientes para proteger contra la placa antibacteriana responsable en gran parte de la enfermedad periodontal, una causa importante de la pérdida de dientes (97). Recientemente se ha señalado que el metal juega un papel importante en la inmunidad celular y también funciona como un agente antioxidante y anti-inflamatorio (98) y contribuye con la cicatrización de las heridas, el metabolismo de la piel (particularmente con la síntesis del colágeno), el mantenimiento de las funciones de la retina (por su participación en el metabolismo de la vitamina A o retinol), la prevención de la carcinogénesis y del

envejecimiento (depurador del anión superóxido), el mantenimiento de la función gonadal y del embarazo (por su participación en la síntesis y secreción de las hormonas sexuales), el metabolismo de la glucosa (por su participación en la síntesis y secreción de la insulina) y en el de los lípidos. (99).

Funciones del Fe

El Fe puede existir en estados de oxidación de -2 a + 5. En los sistemas biológicos, estos estados de oxidación ocurren primariamente como iones ferroso (+2), férrico (+3) y ferril (+4). Es un metal redox y participa en la mayoría de las reacciones reversibles de oxidación-reducción de un electrón, al cambiar entre los dos estados de oxidación, ferroso y férrico. La interconversión de los estados de oxidación del Fe es un mecanismo mediante el cual el Fe participa en la transferencia de electrones, al igual que un mecanismo que le permite unirse a los ligandos como: oxígeno, nitrógeno y átomos de azufre (100).

La función más importante del Fe es la de transportar y almacenar oxígeno. En este sentido, el metal participa en el transporte de O₂ desde los pulmones hacia los tejidos, mediante la hemoglobina, y en el almacenamiento del mismo a nivel muscular, mediante la mioglobina (101). Este elemento tiene también otra serie de funciones de carácter no hematológico y que se relacionan con el metabolismo de los sistemas nervioso, muscular y gastrointestinal (89). El suministro adecuado del metal es esencial para el funcionamiento de muchos procesos bioquímicos, que incluyen las reacciones de transferencia de electrones, el metabolismo energético, los procesos de oxidación-reducción de los sustratos, la regulación genética, la respiración celular, los procesos de detoxificación (función antitóxica) y la regulación del crecimiento y diferenciación celular (102, 103). Además, el elemento se relaciona con la función del sistema inmune (104), los mecanismos de defensa del organismo (105), la maduración normal de los linfocitos (106) y las funciones neural y muscular, y el ejercicio

(103). El Fe es un cofactor para las enzimas tirosina hidroxilasa, triptófano hidroxilasa, xantina oxidasa y ribonucleótido reductasa (107) y para otras enzimas hemínicas (por ej. catalasas, peroxidases, citocromo C oxidasa) y no hemínicas (aldolasa, triptófano oxigenasa) (101).

Recientemente, Wang et al. (108) y Muñoz et al. (109) han señalado que el Fe está ampliamente involucrado en numerosos e importantes procesos metabólicos, como la síntesis de ADN, el transporte de electrones, y el suministro de oxígeno. Además, aproximadamente la mitad de las enzimas y coenzimas que participan en el ciclo del ácido tricarbónico comprometen o requieren Fe. Numerosos estudios han encontrado una correlación positiva entre el almacenamiento de Fe y el riesgo de contraer ciertos cánceres, como el cáncer de recto, el cáncer hepático, el carcinoma renal, el cáncer de pulmón, y el cáncer gástrico (110).

El Fe también es un mineral esencial para todos los agentes patógenos conocidos, debido a que muchos han desarrollado mecanismos complejos para la adquisición de hierro y su proliferación en un entorno restringido de Fe (100). En relación con este elemento traza esencial debemos considerar que nuestro cuerpo depende celosamente de pocos gramos de Fe que se mantiene en nuestro interior, porque el Fe, en su extraordinaria variedad de formas biológicas activas, es el metal de la vida (111).

Funciones del Cu

El Cu es tanto esencial como tóxico para los organismos vivos. Es importante distinguir entre los iones libres de Cu²⁺ y el Cu presente en los tejidos como un complejo unido a aminoácidos u otros biocompuestos. Las consideraciones de solubilidad sugieren que el Cu como metal libre existe en concentraciones extremadamente bajas en el citosol celular, en el rango femtomolar. La mayoría de los tejidos contienen ~ 5 x 10⁻⁵ M de Cu total. Los ligandos que se unen al metal, por tanto, son reguladores claves en el movimiento del elemento traza y en la prevención de sus efectos tóxicos. Entre ellos se incluyen el glutatión, el

ATP y las cupro-metalochaperonas identificadas (112).

El Cu como elemento traza esencial es fundamental en diversos procesos fisiológicos y metabólicos como el crecimiento corporal, los mecanismos de defensa del huésped, el mantenimiento de la estructura ósea, la maduración de las células sanguíneas de las series blanca y roja, el transporte del Fe, el metabolismo del colesterol, la contractilidad miocárdica, el metabolismo de la glucosa, el desarrollo y la función del cerebro (113-115). La importancia bioquímica del Cu se conoce desde las investigaciones nutricionales realizadas en 1928. Sin embargo, a pesar de ciertos hallazgos en la década de los años 30, su carencia en los humanos solo se consideró de interés práctico a partir de los estudios realizados por Cordano et al. (116) en lactantes y en niños peruanos desnutridos, que tenían una anemia refractaria al tratamiento con Fe, neutropenia y alteraciones óseas que respondían a la suplementación con Cu.

En la actualidad se sabe que el Cu se requiere para un crecimiento adecuado, el mantenimiento de la integridad cardiovascular y la elasticidad pulmonar, los procesos de neovascularización, el mantenimiento de la función neuroendocrina y el metabolismo del Fe (117). El metal además se relaciona con la reproducción de las especies y con la síntesis de las catecolaminas de la corteza suprarrenal y es esencial para el desarrollo fetal. La carencia de Cu interfiere con el paso metabólico que representa el primer eslabón en la síntesis de los corticoides suprarrenales. De esta manera, el Cu interviene indirectamente en los mecanismos de adaptación al estrés (118).

El Cu está relacionado con los mecanismos de defensa del organismo frente a los procesos inflamatorios e infecciosos, modula la actividad de los neutrófilos, posee acción bactericida, efectos antiinflamatorios y desempeña un cierto papel en el proceso de la inflamación (119, 120). Las infecciones recurrentes del aparato respiratorio y del tracto urinario son comunes en la gran mayoría de los niños con el síndrome o enfermedad de Menkes, un trastorno genético que determina una severa carencia de Cu (121).

En esta grave enfermedad, la muerte se produce por una bronconeumonía terminal. La carencia de Cu en los humanos aunque rara, se acompaña de infecciones bacterianas (*E coli*, *S. aureus*), diarreas y bronconeumonías (101).

El Cu es esencial para la homeostasis cardiovascular (122, 123). Sin embargo, su papel y el de las cuproenzimas en el control normal de la fisiología cardiovascular no están bien aclarados. La mayoría de los estudios relacionados con el sistema cardiovascular se han enfocado sobre las lesiones anatómicas del corazón y de los grandes vasos inducidos por la carencia de Cu (124). En la actualidad, la atención se ha enfocado en los efectos de la carencia del metal sobre la resistencia vascular periférica y la microcirculación que comprende los pequeños vasos, que controlan el flujo sanguíneo y de nutrientes y el intercambio de productos de desecho a nivel capilar (122). Con base en diversos estudios se conoce que el sistema cardiovascular es muy sensible a la carencia del metal. Uno de los efectos sistémicos de la deficiencia del Cu sobre el sistema cardiovascular es la alteración de la presión arterial (125, 126). El efecto depende de la edad de inicio de la dieta carente en Cu. La carencia que se inicia en la juventud determina hipotensión (127). Cuando se inicia en animales adultos o más viejos, causa hipertensión (128). Trabajos previos también señalan que la carencia dietética de Cu produce diversos efectos vasculares, lo que sugiere una alteración en la función endotelial (129).

En los animales experimentales y en el hombre la carencia de Cu también determina trastornos del metabolismo de los lípidos con hiperlipemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que se acompañan de modificaciones en el perfil lipoproteico (130). Todas estas alteraciones son factores de riesgo muy bien conocidas para el desarrollo de la aterosclerosis (124). Experiencias previas realizadas por Alarcón et al. (131, 132) demuestran que el suplemento de Cu por vía oral disminuye ($p < 0,05$) el nivel sérico de colesterol y de triglicéridos, tanto en la rata como en pacientes hiperlipidémicos.

Además, Turski et al. (20) recientemente

revisaron los mecanismos generales del metabolismo eucariota del Cu a nivel celular en el contexto de los recientes descubrimientos en el campo, identificando las nuevas funciones potenciales para el Cu y las cuproproteínas en la señalización celular, la expresión génica, la metástasis de las células tumorales, y la resistencia a los fármacos antineoplásicos.

Correspondencia: Dr. Oscar M. Alarcón C. e-mail: alarcono@ula.ve

Referencias

- Underwood, E.J. 1977. Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 3rd ed., Academic Press, New York, N. Y. pp. 1-25.
- Reinhold, J.G. 1975. Trace elements--a selective survey. Clin. Chem. 21:476-500.
- León, N., Burguera, J.L., Burguera, M., Alarcón, O.M. 1986. Determination of cobalt and manganese in blood serum by flow injection analysis and atomic absorption spectroscopy. Rev. Roum. Chim. 31:353-360.
- Burguera, J.L., Burguera, M., Alarcón, O.M. 1986. Determination of sodium, potassium, calcium, magnesium, iron, copper and zinc in cerebrospinal fluid by flow injection atomic absorption spectrometry. J. Anal. At. Spectr. (JAAS) 1:79-83.
- Burguera, M., Burguera, J., Alarcón, O.M. 1986. Flow injection and microwave-oven sample decomposition for determination of copper, zinc and iron in whole blood by atomic absorption spectrometry. Anal. Chim. Acta. 179:351-357.
- Lombeck, I. 1980. The clinical significance of trace elements in childhood. Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd. 44:1-35.
- Frieden, E. 1985. New perspectives on the essential trace elements. J. Chem. Edu. 62:917-923.
- Mertz, W. 1981. The essential trace elements. Science 213:1332-1338.
- Cotzias, G.C. 1967. Importance of trace substances in environmental health as exemplified by manganese. En, Proc. 1st Ann. Conf. Trace Substances Environmental Health. D. D. Hemphill, Ed., University of Missouri, Columbia, Mo., p.5.
- Schroeder, H.A, Nason, A.P, Tipton, I.H, Balassa, J.J. 1966. Essential trace metals in man: copper. J. Chronic. Dis. 19:1007-1034.
- Expert Consultation WHO/FAO/IAEA. 1966. Trace elements in human nutrition and health. WHO, Geneva, p. 343.
- Mertz, W. 1998. Review of the scientific basis for establishing the essentiality of trace elements. Biol. Trace Elem. Res. 66:185-191.
- Liebscher, K., Smith, H. 1968. Essential and nonessential trace elements. A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue. Arch. Environ. Health 17:881-890.
- Venchikov, A.I. 1960. On physiologically-active trace elements and on the mechanism of manifestation of their effect. Vopr. Pitan. 19:3-11
- Venchikov, A.I. 1974. Trace Element Metabolism in Animals (Hoekstra, W.G. ed.), Vol. 2. Univ. Park Press, Baltimore, Maryland. p. 295.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2000. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academy Press. Washington, D.C. p. 7.
- Murray, R.K, Granner, D.K., Rodwell, VW. Harper, 2007. Bioquímica Ilustrada. Editorial El Manual Moderno. 17ª. Ed., México. p.55.
- Chataing B, Alarcón, O.M. 2005. Una aproximación a la investigación de los organismos vivos. Tomo I. Universidad de Los Andes. Consejo de Publicaciones. Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico, Mérida. pp. 261-262.
- Parisi, A., Vallee, B.L. 1969. Zinc metalloenzymes: characteristics and significance in biology and Medicine. Am. J. Clin. Nutr. 22:1222-1239.
- Turski, M.L., Thiele, D.J. 2009. New roles for copper metabolism in cell proliferation, signaling, and disease. J. Biol. Chem. 284:717-721.
- Vonk, W.I.M., Wijmenga, C., van de Sluis, B. 2008. Relevance of animal models for understanding mammalian copper homeostasis. Am. J. Clin Nutr. 88:S840-S845.
- Kim, B.E., Nevitt, T., Thiele, D.J. 2008. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. Nat. Chem. Biol. 4:176-185.
- Fanjul-Fernández, M., Folgueras, A.R., Cabrera, S., López-Otín, C. 2010. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. Biochim. Biophys. Acta 1803:3-19.
- Vallee, B.L. 1988. Zinc: biochemistry, physiology, toxicology and clinical pathology. Biofactors 1, 31-36.
- Haeggström, J.Z., Wetterholm, A., Shapiro, R., et al. 1990. Leukotriene A4 hydrolase: a zinc metalloenzyme. Biochem. Biophys. Res. Commun. 172:965-970.
- McCall, K.A., Huang, C., Fierke, C.A. 2000. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. J. Nutr. 130: S1437-S1446.
- Chausmer AB. 1998. Zinc, insulin and diabetes. J. Am. Coll. Nutr. 17:109-115.
- Kahn, C.R. 1985. Current concepts of the molecular mechanism of insulin function. Ann. Rev. Med. 36:429-451.
- Roth, R.A., Lui, F., Chin, J.E. 1994. Biochemical mechanisms of insulin resistance. Hormone. Res. 41:51-55.
- Saad, M.J.A. 1994. Molecular mechanisms of insulin

- resistance. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 27:941-957.
31. Cherian, M.G., Goyer, R.A. 1978. Metallothioneins and their role in the metabolism and toxicity of metals. *Life Sci.* 23:1-9.
32. Brambila-Colombres, E.M., Lozano-Zarain, P. 1999. Metalotioneinas, bioquímica y funciones propuestas. *Bol. Educ. Bioquím.* 18:21-27.
33. Thirumoorthy, N., Manisenthil-Kumar, K.T., Shyam-Sundar, A., et al. 2007. Metallothionein: an overview. *World J. Gastroenterol.* 13:993-996.
34. Adlard, P.A., West, A.K., Vickers, J.C. 1998. Increased density of metallothionein I/II-immunopositive cortical glial cells in the early stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 5:349-356.
35. Sillevs-Smith, P.A., Blaauwgeers, H.G., Troost, D., de Jong, J.M. 1992. Metallothionein immunoreactivity is increased in the spinal cord of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Lett.* 144:107-110.
36. Uchida, Y., Takio, K., Titani, K., et al. 1991. The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron* 7:337-347.
37. Vasák, M., Hasler, D.W. 2000. Metallothioneins: new functional and structural insights. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4:177-183.
38. Hidalgo, J., Aschner, M., Zatta, P., Vasák, M. 2001. Roles of the metallothionein family of proteins in the central nervous system. *Brain. Res. Bull.* 55:133-145.
39. Inoue, K., Takano, H., Shimada, A., Satoh, M. 2009. Metallothionein as an anti-inflammatory mediator. *Mediators. Inflamm.* 2009:101659.
40. García, C.C. 2006. Las versátiles proteínas zinc fingers. *Rev. Química Viva* 1:8-18.
41. Krishna, S.S., Majumdar, I., Grishin, N.V. 2003. Survey and Summary. Structural classification of zinc fingers. *Nucleic. Ac. Res.* 31:532-550.
42. Papworth, M., Kolasinska, P., Minczuk, M. 2006. Designer zinc-finger proteins and their applications. *Gene* 366:27-38.
43. Gamsjaeger, R., Liew, C.K., Loughlin, F.E., et al. 2007. Sticky fingers: zinc-fingers as protein-recognition motifs. *Trends Biochem. Sci.* 32:63-70.
44. Mackay, J.P., Crossley, M. 1998. Zinc fingers are sticking together. *Trends Biochem. Sci.* 23:1-4.
45. Chesters, J.K. 1992. Trace element-gene interactions. *Nutr. Rev.* 50:217-223.
46. Staab, D.B., Hodges, R.E., Metcalf, W.K. Smith, J.L. 1984. Relationship between vitamin A and iron in the liver. *J. Nutr.* 114:840-844.
47. Smith, J.C. Jr., McDaniel, E.G., Fann, F.F., Halstead, J.A. 1973. Zinc: A trace element essential in vitamin A metabolism. *Science* 181:954-955.
48. Solomons, N.W., Russell, R.M. 1980. The interaction of vitamin A and zinc: implications for human nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 33:2031-2040.
49. Lockitch, G., Halstead, A.C., Wadsworth, L., et al. 1988. Age- and sex-specific pediatric reference intervals and correlations for zinc, copper, selenium, iron, vitamins A and E, and related proteins. *Clin. Chem.* 34:1625-1628.
50. Moore, T., Sharman, I.M., Todd, J.R., Thompson R.H. 1972. Copper and vitamin A concentrations in the blood of normal and Cu-poisoned sheep. *Br. J. Nutr.* 28:23-30.
51. Blakely, S.R., Mitchell, G.V., Jenkins, M.Y., et al. 1991. Canthaxanthin and excess vitamin A alter alpha tocopherol, carotenoid and iron status in adult rats. *J. Nutr.* 121:1649-1655.
52. Alarcón, O.M., Burguera, J.L., Burguera, M., et al. 1994. Effects of acute overdose of vitamin A on the hepatic content of K, Na, Mg, Fe, Cu and Zn, in rats. *Arch. Latinoamer. Nutr.* 44:249-251.
53. Graeber, J.E., Williams, M.L. Oski, F.A. 1977. The use of intramuscular vitamin E in the premature infant. Optimum dose and iron interaction. *J. Pediatr.* 90:282-284.
54. Dove, C.R., Ewan, R.C. 1991. Effect of vitamin E and copper on the vitamin E status and performance of growing pigs. *J. Anim. Sci.* 69:2516-2523.
55. Brunetto, M.R., Obando, M.A., Gallignani, M., et al. 2004. HPLC determination of vitamin D₃ and its metabolites in human serum with on-line sample clean-up. *Talanta* 64:1364-1370.
56. Kienholz, E.W., Sunde, M.L., Hoekstra, W.G. 1964. Influences of dietary zinc, calcium and vitamin D for hens on zinc content of tissues and eggs and on bone composition. *Poultry. Sci.* 43:667-675.
57. Becker, W.M., Hoekstra, W.G. 1966. Effect of vitamin D on ⁶⁵Zn absorption, distribution and turnover in rats. *J. Nutr.* 90:301-309.
58. Hartiti, S., López-Aliaga, I., Lisbona, F., et al. 1995. Copper malabsorption after intestinal resection in rats. Effects of cholecalciferol and ascorbic acid. *Ann. Nutr. Metab.* 39:227-233.
59. Carpenter, T.O., Pendrak, M.L., Anast, C.S. 1988. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D in copper-laden rat: a model of Wilson's disease. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 254:E150-E154.
60. Kimmel, P.L., Gubish, C.T., Watkins, D.W., Langman, C.B. 1992. Zinc nutritional status modulates the response of 1,25-dihydroxycholecalciferol to calcium depletion in rats. *J. Nutr.* 122:1576-1581.
61. Alarcón, O.M., Rodríguez de Castro, E., Burguera, J.L., Burguera, M. 1985. Efecto de la vitamina K₃ (menadiona) sobre el contenido hepático de electrolitos. *Acta. Cient. Ven.* 36:232-235.
62. Domingo, J.L. 1989. Cobalt in the environment and its toxicological implications. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 108:105-132.
63. National Research Council. 1989. Water soluble Vitamins. En, *Diet and Health*. National Academy Press, Washington DC, USA. pp, 329 - 346.
64. Milner, J.A. 1990. Trace minerals in the nutrition of children. *J. Pediatr.* 117:S147-S155.
65. Rosado, J.L. 1998. Deficiencia de zinc y sus implicaciones

- funcionales. *Salud. Publ. Mex.* 40:181-188.
66. Yamasaki, S., Sakata-Sogawa, K., Hasegawa, A., et al. 2007. Zinc is a novel intracellular second messenger. *J. Cell. Biol.* 177:637-645.
67. Beyersmann, D., Haase, H. 2001. Functions of zinc in signaling, proliferation and differentiation of mammalian cells. *Biomaterials* 14:331-341.
68. Colvin, R.A., Fontaine, C.P., Laskowski, M., Thomas, D. 2003. Zn²⁺ transporters and Zn²⁺ homeostasis in neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 479:171-185.
69. Wallwork, J.C. 1987. Zinc and the central nervous system. *Prog. Food. Nutr. Sci.* 11:203-247.
70. Colvin, R.A., Davis, N., Nipper, R.W., Carter P.A. 2000. Zinc transport in the brain: routes of zinc influx and efflux in neurons. *J. Nutr.* 130:S1484-S1487.
71. Frederickson, C.J., Suh, S.W., Silva, D., Frederickson, C.J., Thompson, R.B. 2000. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J. Nutr.* 130:S1471-S1483.
72. Morley, J.E., Gordon, J., Hershman, J.M. 1980. Zinc deficiency, chronic starvation, and hypothalamic-pituitary-thyroid function. *Am. J. Clin. Nutr.* 33:1767-1770.
73. Pfeiffer, C.C., Braverman, E.R. 1982. Zinc, the brain and behavior. *Biol. Psychiatry* 17:513-532.
74. Black, M.M. 2003. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J. Nutr.* 133:S1473-S1476.
75. Bryce-Smith, D. 1989. Zinc deficiency-the neglected factor. *Chemistry in Britain* 25:783-786.
76. Henkin, R.I. 1984. Zinc in taste function. A critical review. *Biol. Trace. Elem. Res.* 6:263-280.
77. Henkin, R.I., Schechter, P.J., Hoyer, R., Mattern, C.F. 1971. Idiopathic hypogeusia with dysgeusia, hyposmia, and dysosmia. A new syndrome. *JAMA* 217:434-440.
78. Henkin, R.I., Patten, B.M., Re, P.K., Bronzert, D.A. 1975. A syndrome of acute zinc loss. Cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction. *Arch. Neurol.* 32:745-751.
79. Goto, T., Komai, M., Suzuki, H., Furukawa, Y. 2001. Long-term zinc deficiency decreases taste sensitivity in rats. *J. Nutr.* 131:305-310.
80. Hambidge, K.M., Hambidge, C., Jacobs, M., Baum J. D. 1972. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth, and hypogeusia in children. *Pediatr. Res.* 6:868-874.
81. Shatzman, A.R., Henkin, R.I. 1981. Gustin concentration changes relative to salivary zinc and taste in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 78:3867-3871.
82. Henkin R. I., Bradley D. F. 1970. Hypogeusia corrected by Ni⁺⁺ and Zn⁺⁺. *Life. Sci.* 9:701-709.
83. Tomita, H. 1977. Ageusia by zinc deficiency and therapy. *Proc. Jpn. Assoc. Taste Smell* 11:40-43.
84. Thatcher, B.J., Doherty, A.E., Orvisky, E., Martin, B.M., Henkin, R.I. 1998. Gustin from human parotid saliva is carbonic anhydrase VI. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 250:635-641.
85. Prasad, A.S. 2008. Zinc in human health. Effect of zinc on immune cells. *Mol. Med.* 14:353-357.
86. Bäck, M., Ketelhuth, D.F., Agewall, S. 2010. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 52:410-428.
87. Shay, N.F., Mangian, H.F. 2000. Neurobiology of zinc-influenced eating behavior. *J. Nutr.* 130:S1493-S1499.
88. Huntington, C.E., Shay, N.F., Grouzmann, E., et al. 2002. Zinc status affects neurotransmitter activity in the paraventricular nucleus of rats. *J. Nutr.* 132:270-275.
89. Pombo, M., Castro, L., Barreiro, J. 2001. El crecimiento, el desarrollo y los elementos traza. *An. Esp. Pediat.* 54:63-71.
90. Castillo-Durán, C., Cassorla, F. 1999. Trace minerals in human growth and development. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 12:589-601.
91. Hambidge, M., Krebs, N. 1999. Zinc, diarrhea, and pneumonia. *J. Pediatr.* 135:661-664.
92. Scott, M., Koski, K. 2000. Zinc deficiency impairs immune responses against parasitic nematode infections at intestinal and systemic sites. *J. Nutr.* 130:S1412-S1420.
93. Chandra, R. 1982. Immune responses in parasites diseases. Part B. Mechanisms. *Rev. Infect. Dis* 4:756-762
94. Bundy, D., Golden, M. 1987. The impact of host nutrition on gastrointestinal helminth populations. *Parasitology.* 95:623-635.
95. Gracioso, C.F., M de Ramirez, I., Ruz, M., Solomons, N.W. 1993. The effect of zinc supplementation on parasitic reinfestation of Guatemalan schoolchildren. *Am. J. Clin. Nutr.* 57:673-678.
96. Bedwal, R.S., Bahuguna, A. 1994. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia* 50:626-640.
97. Williams, C., McBride, S., Mostler, K., Petrone, D.M., Simone, A.J., Crawford, R., Patel, S., et al. 1998. Efficacy of a dentifrice containing zinc citrate for the control of plaque and gingivitis: a 6-month clinical study in adults. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 19:4-15.
98. Prasad, A.S. 2008. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Exp. Gerontol.* 43:370-377.
99. Yanagisawa, H. 2008. Zinc deficiency and clinical practice. – Validity of zinc preparations. *Yakugaku. Zasshi.* 128:333-339.
100. Madhavan, F.K., Iyengar, V. 2009. Iron content, bioavailability and factors affecting iron status of Indians. *Indian. J. Med. Res.* 130:634-645.
101. Aggett, P.J. 1985. Physiology and metabolism of essential trace elements: an outline. *Clin. Endocrinol. Metab.* 14:513-543.
102. Andrews, N.C. 1999. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 23:1986-1995.
103. Beard, J.L. 2001. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J. Nutr.* 131: S568-S579.
104. Cunningham-Rundles, S., Giardina, P.J., Grady, R.W., Califano, C., McKenzie, P., De Sousa, M. 2000. Effect of transfusional iron overload on immune response. *J. Infect.*

- Dis. 182:S115-S121.
105. Ronnlund, R.D., Suskind, R.M. 1983. Iron, zinc, and other trace elements' effect on the immune response. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2:S172-S180.
106. Carpentieri, U., Myers, J., Thorpe, L., Daeschner, C.W. 3rd, Haggard, M.E. 1986. Copper, zinc, and iron in normal and leukemic lymphocytes from children. *Cancer Res.* 46:981-984.
107. Youdim, M.B., Green, A.R. 1978. Iron deficiency and neurotransmitter synthesis and function. *Proc. Nutr. Soc.* 37:173-179.
108. Wang, S.J., Gao, C., Chen, B.A. 2010. Advancement of the study on iron metabolism and regulation in tumor cells. *Ai Zheng.* 29:451-455.
109. Muñoz, M., Villar, I., García-Erce, J.A. 2009. An update on iron physiology. *World J. Gastroenterol.* 15:4617-4626.
110. Huang, X. 2003. Iron overload and its association with cancer risk in humans: evidence for iron as a carcinogenic metal. *J. Mutat. Res.* 533:153-171.
111. Shils, M.E., Olson, J.A., Shike, M., Ross, A.C. 2002. *Nutrición en Salud y Enfermedad. Vol I. 9ª edición.* McGraw. Hill. Interamericana, México. pp. 76-79.
112. Prohaska, J.R. 1990. Biochemical changes in copper deficiency. *J. Nutr. Biochem.* 1:452-461.
113. Linder, M.C., Hazegh-Azam, M. 1996. Copper biochemistry and molecular biology. *Am. J. Clin. Nutr.* 63:S797-S811.
114. Danks, D.M. 1988. Copper deficiency in humans. *Annu. Rev. Nutr.* 8:235-257.
115. Uauy, R., Olivares, M., González, M. 1998. Essentiality of copper in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 67:S952-S959.
116. Cordano, A., Baert, J.M., Graham, G.G. 1964. Copper deficiency in infancy. *Pediatrics* 34:324-336.
117. Harris ED. 1997. Copper. En, *Handbook of Nutritionally Essential Mineral Elements.* O'Dell BL, Sunde R (Eds.). Marcel Dekker. New York. pp. 231-273
118. Henkin, R.I. 1976. Trace metals in endocrinology. *Med. Clin. North. Am.* 60:779-797.
119. Berthon, G. 1993. Is copper pro- or anti-inflammatory? A reconciling view and a novel approach for the use of copper in the control of inflammation. *Agents Actions* 39:210-217.
120. Percival, S.S. 1998. Copper and immunity. *Am. J. Clin. Nutr.* 67:S1064-S1068.
121. Menkes, J.H., Alter, M., Steingleder, G.K., Weakley, D.R., Sung, J.H. 1962. A sex-linked recessive disorder with retardation of growth, peculiar hair and focal cerebellar degeneration. *Pediatrics.* 29:764-779.
122. Schuschke, D. 1997. Dietary copper in the physiology of the microcirculation. *J. Nutr.* 127:2274-2281.
123. Alarcón, O.M., Guerrero, Y., Ramírez de Fernández, M., et al. 2003. Efecto de la suplementación con cobre sobre los valores de presión arterial en pacientes con hipertensión moderada estable. *Arch. Latinoam. Nutr.* 53:271-276.
124. Klevay, L.M. 2000. Cardiovascular disease from copper deficiency--A history. *J. Nutr.* 130:S489-S492.
125. Bergomi, M., Rovesti, S., Vinceti, M., et al. 1997. Zinc and copper status and blood pressure. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 11:166-169.
126. Vivoli, G., Bergomi, M., Rovesti, S., et al. 1995. Zinc, copper, and zinc- or copper-dependent enzymes in human hypertension. *Biol. Trace. Elem. Res.* 49:97-106.
127. Saari, J.T., Schuschke, D.A. 1999. Cardiovascular effects of dietary copper deficiency. *BioFactors* 10:359-375.
128. Klevay, L.M. 1987. Hypertension in rats due to copper deficiency. *Nutr. Rep. Int.* 35:999-1005.
129. Saari, J.T. 1992. Dietary copper deficiency and endothelium-dependent relaxation of rat aorta. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 200:19-24.
130. al-Othman, A.A., Rosentein, F., Lei, K.Y. 1994. Pool size and concentration of plasma cholesterol are increased and tissue copper levels are reduced during early stages of copper deficiency in rats. *J. Nutr.* 124:628-633.
131. Alarcón-Corredor, O.M., Carnevali de Tata, E., Reinoso-Fuller, J., et al. 2000. Modificaciones de los lípidos séricos de las ratas suplementadas con cobre por vía oral. *Arch. Latinoam. Nutr.* 50:249-256.
132. Alarcón-Corredor, O.M., Guerrero, Y., Ramírez de Fernández, M., et al. 2004. Efecto de la suplementación con cobre sobre el perfil lipídico de pacientes hiperlipidémicos venezolanos. *Arch. Latinoam. Nutr.* 54:413-418.