

Alimentos funcionales

El zinc: oligoelemento esencial

C. Rubio, D. González Weller, R. E. Martín-Izquierdo, C. Revert, I. Rodríguez y A. Hardisson

Área de Toxicología. Universidad de La Laguna. España.

Resumen

En este artículo se hace una revisión exhaustiva del zinc, elemento metálico esencial para el funcionamiento del organismo. Repasamos y reflejamos aspectos relacionados con la farmacocinética, con las fuentes dietéticas más importantes, así como las IDR (Ingestas Dietéticas Recomendadas) del mismo. También se hace mención a los signos y síntomas relacionados tanto con una ingesta deficiente, como con posibles efectos tóxicos, derivados de ingestas excesivas.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:101-107)

Palabras clave: Zinc. Ingesta deficiente. Ingestas excesivas.

Introducción

El Zn se caracteriza por ser un elemento ampliamente distribuido en la naturaleza, pero no es abundante, ya que representa sólo el 0,012% de la corteza terrestre^{1,2}. En los suelos su concentración media es de 50 mg/kg³.

Actualmente la mayor parte del zinc producido se emplea en la galvanización del hierro y acero, así como en la manufacturación del latón³. Los objetos galvanizados (alambres, clavos, láminas, etc.) se emplean en la industria del automóvil, la construcción, equipamientos de oficinas y utensilios de cocina, etc. También se utilizan grandes cantidades de zinc en la obtención de aleaciones, y en polvo se utiliza como agente reductor. Dentro de los compuestos, el óxido de zinc es el más importante cuali y cuantitativamente.

Correspondencia: C. Rubio
Área de Toxicología
Universidad de La Laguna
E-mail: crubio@ull.es

Recibido: 19-XI-2005.
Revisado: 6-II-2006.
Aceptado: 14-III-2006.

ZINC: AN ESSENTIAL OLIGOELEMENT

Abstract

This article comprehensively reviews zinc, the metallic element essential for body functioning. We review and highlight issues related to pharmacokinetics, the most important dietary sources, as well as its RDIs (Recommended Dietary Intakes). We also focus on signs and symptoms related with both a deficient intake and possible toxic effects derived from excessive intakes.

(*Nutr Hosp.* 2007;22:101-107)

Key words: Zinc. Deficient intake. Excessive intake.

Es uno de los elementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano y al ser un ión intracelular se encuentra en su mayoría en el citosol. Su cantidad en el individuo adulto oscila entre 1 y 2,5 g⁴, siendo el segundo oligoelemento en relación a la cantidad total en el organismo, siendo superado tan sólo por el hierro⁵. Las concentraciones más elevadas aparecen en el hígado, páncreas, riñones, huesos y músculos voluntarios, existiendo también concentraciones importantes en el ojo, próstata, espermatozoides, piel, pelo y uñas. Para valorar su estatus en el organismo se usan principalmente como biomarcadores los niveles en suero, plasma y eritrocitos^{4,6-8}.

Tanto el Zn, como el Cu y el Se intervienen en procesos bioquímicos necesarios para el desarrollo de la vida. Entre estos cabe destacar la respiración celular, la utilización de oxígeno por parte de la célula, la reproducción tanto de ADN como de ARN, el mantenimiento de la integridad de la membrana celular y la eliminación de radicales libres, proceso que se hace a través de una cascada de sistemas enzimáticos⁹.

Actúa como cofactor y como integrante de al menos 200 enzimas, como aldolasas, deshidrogenasas, esterases, peptidasas, fosfatasa alcalina, anhidrasa carbónica, superóxido-dismutasa y ADN y ARN polimerasas, implicadas en el metabolismo energético y de los hidratos de carbono, en las reacciones de biosíntesis y

degradación de proteínas, en procesos biosintéticos de ácidos nucleicos y compuestos hemo, en el transporte de CO₂, etc.

En la tabla I se agrupan las funciones fisiológicas del zinc¹⁰⁻²⁷.

También se ha visto como en pacientes que tienen diabetes tipo II una combinación de vitaminas (vitamina C + vitamina E) y minerales (Mg + Zn) disminuyen tanto la presión sistólica como la diastólica²⁸.

Entre el 3 y el 38% del zinc de la dieta se absorbe en el tubo digestivo proximal. Esta absorción del zinc parece estar regulada por la síntesis de una proteína intestinal denominada metalotioneína (proteína de bajo peso molecular rica en cisteína) que tiene la capacidad de ligar diferentes metales divalentes como el Zn, Cu y Cd. Esta proteína actúa como ligando que amortigua la absorción del Zn²⁹⁻³¹. La absorción también depende de las cantidades de Zn en la dieta y la presencia de sustancias que interfieren con él, tales como:

- la fibra y los fitatos que forman complejos y disminuyen su absorción
- Ca, Cu y Cd compiten y pueden reemplazar al Zn en la proteína transportadora, por lo que dificultan su absorción^{32,33}
- la glucosa, la lactosa y determinadas proteínas favorecen la absorción de Zn.

El zinc liberado por las células intestinales en los capilares mesentéricos es transportado hasta el hígado,

siendo la albúmina la proteína transportadora más importante, de forma que el 70% del zinc plasmático se encuentra unido a la albúmina y el resto a la alfa-2-macroglobulina, transferrina y algunos aminoácidos como cisteína e histidina.

La mayor parte del zinc es intracelular. El 90% se distribuye principalmente en los tejidos óseo y muscular y el resto se localiza en la piel, el hígado, el páncreas, la retina, las células hemáticas y los tejidos gonadales en el varón. El Zn contenido en los hematíes, músculo, pelo y testículos se intercambia más rápidamente que el contenido en el esqueleto y dientes^{34,35}. La sangre total contiene aproximadamente diez veces más zinc que el plasma, debido a la presencia de este catión en el enzima eritrocitario anhidrasa carbónica.

Se excreta por las heces a través de las secreciones pancreáticas e intestinales y en menos de un 2% por la orina, viéndose aumentadas las pérdidas renales en pacientes con nefrosis, alcoholismo, cirrosis hepática, y con estados de estrés metabólico³⁶. Otras vías de excreción de Zn son el sudor, el crecimiento del pelo y la descamación de la piel.

Fuentes dietéticas de zinc

El zinc está extensamente distribuido en alimentos y bebidas, pero tal como ocurre con otros elementos, los contenidos son tremendamente variables y en general bajos. Son los productos de origen marino, principalmente los mariscos (ostras y crustáceos), los alimentos

Tabla I
Funciones fisiológicas del zinc

Función cerebral.

Neuromodulador en las sinapsis.

Respuesta frente al stress.

Crecimiento e integridad celular.

Mantiene la homeostasis de los tejidos epiteliales.

Citoprotector: propiedades antioxidantes, antiapoptóticas y antiinflamatorias.

Metabolismo del hueso pues es un constituyente de la matriz, es un activador de varias metaloenzimas e incrementa los parámetros de la formación del hueso.

Maduración sexual.

Fertilidad y reproducción: importante para el desarrollo y crecimiento fetal.

Mantenimiento de la función ocular normal.

Visión nocturna.

Agente inmunorregulador y regulador en diferentes mediadores de la inmunidad como enzimas y citoquinas, lo que explica la gran importancia del zinc en la regulación de la activación, proliferación y apoptosis de las células linfoides.

Función cardiorrespiratoria y promoción de fuerza en personas sanas y en atletas. Suplementación con zinc tiene efectos positivos en los parámetros hematológicos de atletas.

Determinados elementos traza, como es el caso del Zn, intervienen en la regulación de la presión sanguínea, actuando por lo tanto en ciertos tipos de hipertensión arterial.

Sentido del gusto y del apetito, debido a ello, una terapia con zinc aumenta la recuperación de pacientes que sufren anorexia nerviosa por un incrementar la ganancia de peso y mejorar la ansiedad y depresión de estos pacientes.

¹⁰⁻²⁷

más ricos en Zn, seguidos de las carnes rojas, derivados lácteos y huevos, y los cereales integrales. Los vegetales, con excepción de las leguminosas, no son alimentos que presenten contenidos en zinc altos. Por todo ello, las verduras, hortalizas y frutas, grasas, pescados y dulces son fuentes pobres de zinc^{37-39,10,12,40-42}.

En los alimentos el Zn se halla asociado particularmente a las proteínas y ácidos nucleicos, lo que va a condicionar en cierta medida su biodisponibilidad^{12,43}. El zinc procedente de los alimentos vegetales es de menor biodisponibilidad debido a la presencia de ácido fítico que forma complejos insolubles poco absorbibles.

En aguas de abastecimiento público, los contenidos en zinc, como ocurriría con los de hierro y cobre, pueden provenir en parte de la disolución de los terrenos y en parte de la cesión a partir de los materiales de las conducciones. En el anexo C de la Reglamentación Técnico-Sanitaria para el abastecimiento y control de las aguas potables de consumo público⁴⁴, se establece un valor guía de 100 µg/L de zinc, indicándose que a valores superiores a los 5 µg/L pueden aparecer sabores astringentes, opalescencias y depósitos granulados. En la Isla de Tenerife no se han encontrado concentraciones detectables de zinc⁴⁵.

Debemos destacar también que el procesado de alimentos es una de las principales causas de la pérdida de zinc. El ejemplo más representativo de este efecto lo constituyen los cereales, que pueden ver reducido su contenido desde un 20 a un 80% cuando son refinados^{10,38,46}. Es por este motivo por el que se debe tener una especial consideración con las personas vegetarianas, ya que en estas personas los cereales son la principal fuente de zinc en la dieta. Si a la pérdida del 20-80% del contenido de zinc durante el refinado unimos que la biodisponibilidad del zinc en este tipo de dietas está disminuida si el contenido de fitato es alto se concluye que la absorción y por tanto el estatus de zinc en personas que siguen dietas vegetarianas es menor que en las que no las siguen⁴⁶.

En España, según el panel de consumo de 1988⁴⁷, la mayor fuente dietética de zinc la constituyen los alimentos de origen animal con un 56% de la ingesta, en particular la carne y sus derivados con un 30% y la leche y los lácteos con algo más del 17%. A continuación vendrían los cereales con un 13%, las legumbres con un 8%, las patatas con el 3% y las hortalizas y frutas con un 13%.

Ingesta dietética recomendada de zinc

Las recomendaciones de nutrientes (RDA = Recommended Dietary Allowance o IDR = Ingesta Diaria Recomendada) se definen como los niveles de ingesta de nutrientes considerados esenciales, según el criterio de los comités nacionales e internacionales que los establecen en base a los conocimientos científicos y que cubren las necesidades conocidas de prácticamente todas las personas sanas. Los valores de

IDR se fijan en función de la edad, sexo, situación fisiológica (embarazo, lactancia, etc.) y normalmente son superiores a los verdaderos requerimientos⁴⁸.

Los requerimientos de zinc se establecen mediante estudios de balance o midiendo las pérdidas de zinc endógeno, teniendo en cuenta que la absorción no es completa. Las pérdidas endógenas en seres humanos oscilan entre los 1,3 y 4,6 mg/día^{46,49}.

La ingesta recomendada de zinc para un adulto se sitúa entre 8 mg/día para las mujeres y 11 mg/día para los hombres. Durante la gestación y la lactancia las necesidades se elevan a 11-12 mg/día y 12-13 mg/día, respectivamente. Asimismo, los lactantes alimentados con biberón presentan un requerimiento más alto debido a la menor biodisponibilidad de zinc en las fórmulas infantiles⁴⁹⁻⁵².

En la tabla II se presentan las ingestas recomendadas observándose la similitud entre ellas⁴⁶.

Por ello, existen varios factores que pueden aumentar o disminuir la biodisponibilidad del zinc ingerido, como el ácido fítico, la fibra, el calcio, ligandos orgánicos, etc. Asimismo, el consumo paralelo de suplementos o alimentos enriquecidos con calcio, cobre o hierro pueden dificultar la absorción del elemento^{12,52,53}.

Déficit de zinc

Los estados carenciales de zinc pueden estar causados por diferentes factores como son: ingesta insuficiente, problemas en la absorción intestinal o pérdidas corporales excesivamente elevadas, así como el padecimiento de determinadas enfermedades.

Las manifestaciones clínicas secundarias a la deficiencia de zinc en adultos se han descrito principalmente en pacientes que recibían nutrición parenteral pobre o exenta de este elemento, en pacientes con importantes pérdidas de líquidos gastrointestinales y en los sometidos a diálisis crónica. En pacientes quemados, con disfunciones renales y hemodializados también es frecuente el desarrollo de deficiencias.

Se desconocen los efectos del padecimiento de deficiencias ligeras, aunque las personas más susceptibles son las mujeres embarazadas, mujeres en países en vías de desarrollo, niños que sufren desnutrición y ancianos^{12,39,54,55}. La deficiencia de este elemento en niños y jóvenes se debe a la falta o escasez de alimentos de origen animal, dieta con un alto contenido en fitatos, inadecuada ingesta de alimentos y un incremento de las pérdidas fecales⁵⁶ y puede ocasionar retraso en el crecimiento y en el desarrollo neuronal, diarrea, alteraciones inmunitarias e incluso en algunos casos la muerte^{56,57}.

Los síntomas y signos de la deficiencia de zinc se agrupan en la tabla III^{10,12,13,37-39,53,58-60}.

Las manifestaciones principales son dermatitis, alopecia, alteraciones en el sentido del gusto, anorexia, retraso en la cicatrización de las heridas, alteraciones

Tabla II
Ingestas recomendadas de Zn

<i>Grupo de edad</i>	<i>Zn (mg/día)</i>	<i>Grupo de edad</i>	<i>Zn (mg/día)</i>
Lactantes		Mujeres	
0-6 meses	2	9-13 años	8
7-12 meses	3	14-18 años	9
Niños		19->70 años	8
1-3 años	3	Embarazo	
4-8 años	5	≤ 18 años	12
Hombres		19-50 años	11
9-13 años	8	Lactancia	
14->70 años	11	≤ 18 años	13
		19-50 años	12

inmunológicas y disminución de los niveles de fosfatasa alcalinas, habiéndose postulado la deficiencia de zinc como un factor importante en la patogenia de la esquizofrenia⁶¹.

Alteraciones en la homeostasis del zinc se han relacionado con el Parkinson, el Alzheimer, isquemia cerebral transitoria, ataques de apoplejía y daños cerebrales²⁶.

Hay estudios epidemiológicos que sugieren que una deficiencia de zinc puede estar asociada con un incremento en el riesgo de padecer cáncer. Esto es debido a que tanto su participación en la función inmunológica, como sus propiedades antioxidantes y frente al estrés oxidativo proporcionan a este elemento una actividad preventiva frente al cáncer⁶².

Las carencias de zinc causadas por defectos congénitos de la capacidad de absorción intestinal, dan lugar a acrodermatitis enteropática acompañada de lesiones cutáneas, diarreas, pérdidas de cabello, conjuntivitis, fotofobia, opacidad corneal, irritabilidad, temblores y ataxia ocasional^{10,12,38,63,53}. Asimismo se ha asociado a estados carenciales de zinc el tratamiento de la enfermedad de Wilson con penicilamina.

Normalmente concentraciones de zinc en plasma y cabello inferiores a 50 mg/100 ml ó 70 mg, respectivamente, son indicativas de deficiencia, aunque es conveniente la determinación del contenido de anhídrido carbónico de hematófres, fosfatasa alcalina en suero y saliva y medición de la absorción y excreción utilizando ⁶⁵Zn^{10,12,53}.

A la hora de paliar esta deficiencia, los suplementos de Zn, deben administrarse teniendo en cuenta el estatus de zinc del organismo, el estado de salud y los requerimientos dietéticos⁶⁴. Se reducirá la incidencia y la severidad de las infecciones en la infancia, así como la mortalidad y la morbilidad por neumonía, la diarrea en niños y puede ayudar a una disminución de la incidencia de la malaria^{16,65-67}. Cuando el Zn se administra conjuntamente con hierro y con otros micronutrientes posee efectos beneficiosos en el desarrollo motor de los niños⁶⁸. La suplementación con zinc en mujeres embarazadas produce un aumento del crecimiento del hueso del feto⁶⁹. Sin embargo esta suplementación no promueve el desarrollo intrauterino^{66,70}.

Tabla III
Síntomas y signos de la deficiencia de zinc

Retraso en el crecimiento corporal.

Alteraciones esqueléticas.

Anorexia.

Alteraciones en la madurez sexual y la capacidad reproductiva.

Depresión de la función inmune ya que todos los tipos de células del sistema inmune presentan una disminución de su función cuando los niveles de zinc están disminuidos. Así, la función de los monocitos está dañada, en las células natural Killer la citotoxicidad está disminuida, los neutrófilos presentan una capacidad fagocítica inferior a la normal, los linfocitos T no son capaces de realizar su función correctamente y los linfocitos B sufren apoptosis.

Ceguera nocturna.

Dermatitis.

Alopecia.

Diarrea.

10,12,13,37-39,53,58-60

Toxicidad del zinc

A pesar de que el zinc es el menos tóxico de todos los oligoelementos, y aunque su margen de seguridad (diferencia entre la dosis tóxica y la dosis recomendada) es muy amplio, es necesario evaluar su toxicidad. Ello se puede establecer mediante el estudio de la Tolerable Upper Intake Level (UL), que se define como el nivel más alto de la ingesta diaria de un nutriente que no supone un riesgo o efectos adversos sobre la salud de casi todos los individuos. Este parámetro se calcula a partir de la ingesta total. Para el Zn proveniente tanto de los alimentos, como del agua y suplementos el UL es de 40 mg/día⁴⁶.

Existen ciertos trabajos que indican el posible desarrollo de alteraciones como consecuencia de la ingestión de dosis moderadamente elevadas durante períodos de tiempo más o menos largos⁷¹. Se ha demostrado como en hombres, un elevado consumo de suplementos de zinc produce un riesgo significativamente mayor de cáncer avanzado de próstata, así como la inhibición de los efectos beneficiosos de los biofosfonatos, el incremento de los niveles de testosterona, incremento de colesterol, reducción de los niveles de HDL (High Density Lipoprotein Cholesterol) y puede fomentar una disfunción inmune⁷².

Una suplementación con zinc, especialmente en altas dosis, también puede producir otros efectos adversos como interferir y disminuir el estatus corporal de cobre^{73,74}. Un caso especial se describe en un estudio realizado por Salzman y cols. en 2002 en el que los autores describen la intoxicación por zinc de un individuo de 17 años que durante 6-7 meses tomó elevadas dosis diarias de zinc en forma de suplementos y que desarrolló una hipocupremia con anemia, leucopenia y neutropenia⁷⁵. Esta anemia inducida por una hipocupremia por un exceso de zinc también, además de un nefrosis, se observa en otro caso de ingesta elevada de zinc (concretamente 2.000 mg de gluconato de zinc durante 12 meses)⁷⁶. En ambos casos los efectos tóxicos remitieron al suprimir las ingestas de zinc.

La inhalación de altas concentraciones de este metal, concretamente en forma de cloruro de zinc, puede causar neumonitis y un síndrome respiratorio en el adulto³.

In Vitro, el Zn produce citotoxicidad por un deterioro de los niveles de glutatión reducido y un incremento de los niveles de la forma oxidada del glutatión⁷⁷. También *in vitro* y a niveles elevados, produce muerte celular debido a que en primer lugar es capaz de generar especies reactivas de oxígeno y en segundo lugar a que activa la cascada de la MAP-kinasa⁷⁸.

Agradecimientos

Este trabajo se ha llevado a cabo gracias al Proyecto de Investigación 52/00 titulado «Evaluación Toxicológica y Nutricional de la ingesta de metales (Cu, Fe, Zn, Mn, Se, Co, Cr, Sn) en la población de la Comuni-

dad Autónoma Canaria» financiado por la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS).

Referencias

1. Robert M. Dégradation de la qualité des sols: risques pour la santé et l'environnement. *Bull Acad Natle Med* 1997; 181:21-42.
2. González-Reimers E, Martínez-Riera A, Santolaria-Fernández F. Relative and combined effects of ethanol and protein deficiency on zinc, iron, koper, and manganese contents in different organs and urinary and fetal excretion. *Alcohol* 1998; 16: 7-12.
3. Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(2):279-292.
4. Merck. Manual de diagnóstico y terapéutica. Ed. Merck Sharp & Dohme. Research Labor, 1980.
5. Kido T, Tsuritani I, Honda R. Selenium, zinc, copper and cadmium concentration in livers and kidneys of people exposed to environmental cadmium. *J Trace Elem Electroly* 1988; 2:101-104.
6. Cornelis R, Borguet F, De Kimpe J. Trace elements in medicine. *Anal Chim Acta* 1993; 283:183-189.
7. Mocchegiani E, Santarelli L, Fabris N. Zinc, human diseases and aging. En: Metal Ions in Biology and Medicine; vol 4, Eds. Ph. Collery, J. Corbella, J. L. Domingo, J. C. Etienne, J. M. Lobet: 1996; 566-568.
8. Chan S, Gerson B, Subramaniam S. The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med* 1998; 18(4):673-685.
9. Rubio Arnedáriz C, González Weller D, Alonso S, Revert Girones C, Hardisson de la Torre A. Zn, Mn, Cu, Se, Cr: Nutrición y suplementación. *Alimentaria* 2004; 353:37-44.
10. Linder MC. Nutrición. Aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. EUNSA. Pamplona: 1988; 505.
11. Fleming CR. Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 573-579.
12. Cousins RJ, Hempe JM. Cinc. En: Brown ML, Filer LJ, Guthrie HA y cols. (eds). Conocimientos actuales sobre nutrición. OPS. Washington: 1991; 289-300.
13. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 403-412.
14. Ito Y, Fujita J. Trace elements and blood pressure regulation. *Nippon Rinsho* 1996; 54(1):106-110.
15. Kodama H. Essential trace elements and immunity. *Nippon Rinsho* 1996; 54(1):46-51.
16. Macready N. Zinc supplements improve children's health. *Brit Med J* 1998; 317:369.
17. Villa Elízaga I, Navarro Blasco I, Martín Pérez A. Elementos traza. En: Hernández M y Sastre A. (eds). Tratado de Nutrición. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid: 1999; 229-247.
18. Grahn BH, Paterson PG, Gottschall-Pass KT, Zhang Z. Zinc and the eye. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(2 Supl.):106-118.
19. Lukaski HC. Magnesium, zinc and chromium nutrition and athletic performance. *Can J Appl Physiol* 2001; 26 Supl.: S13-S22.
20. Peretz A, Papadopoulos T, Willems D, Hotimsky A, Michiels N, Siderova V, Bergmann P, Neve J. Zinc supplementation increases bone alkaline phosphatase in healthy men. *Trace Elem Med Biol* 2001; 15(2-3):175-178.
21. Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56 Supl. 3:20-23.
22. Su JC y Birmingham CL. Zinc supplementation in the treatment of anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* 2002; 7(1):20-22.
23. Kilic M, Baltaci AK, Gunay M. Effect of zinc supplementation on hematological parameters in athletes. *Biol Trace Elem Res* 2004; 100(1):31-38.
24. Favier M, Hininger-Favier I. Zinc and pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33(4):253-258.
25. Levenson CW. Zinc supplementation: neuroprotective or neurotoxic. *Nutr Rev* 2005; 63(4):122-125.

26. Mocchegiani E, Bertoni-Freddari C, Marcellini F, Malavolta M. Brain, aging and neurodegeneration: role of zinc ion availability. *Prog Neurobiol* 2005; 75(6):367-390.
27. Zalewski PD, Truong-Tran AQ, Grosser D, Jayaram L, Murgia C, Ruffin RE. Zinc metabolism in airway epithelium and airway inflammation: basic mechanisms and clinical targets. A review. *Pharmacol Ther* 2005; 105(2):127-149.
28. Farvid MS, Jalali M, Siassi F, Saadat N, Hosseine M. The impact of vitamins and/or mineral supplementation on blood pressure in type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr* 2004; 23(3):272-279.
29. Cousins RJ. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 1985; 65:238-309.
30. Koizumi N, Inoue Y, Niomiya R. Relationship of cadmium accumulation to zinc or copper concentration in horse liver and kidney. *Environ Res* 1989; 49:104-114.
31. Bremner I, Beattie JH. Metallothionein and the trace minerals. *Annu Rev Nutr* 1990; 10:63-83.
32. Goyer RA. Toxic and essential metal interactions. *Annu Rev Nutr* 1997; 17:37-50.
33. Elmadfa I, Aign W, Fritzsche C. Tablas de calorías, vitaminas y minerales. Manuales integral. Editorial RBA Libros, S.A. Barcelona, 1999.
34. González MM. Elementos traza en biopatología y neuropsicología. MAPFRE. Madrid, 1996.
35. Favier M y Hininger I. Oligoéléments: zinc, cuivre, selenium, chrome. Conséquences d'une carence, d'un excès en oligoéléments et intérêt d'une supplementation systematique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26:109-114.
36. SINU. Società italiana di nutrizione umana. Vitamine idrosolubili livelli di assunzione raccomandati d'energia e nutrienti per la popolazione italiana. LARN. 1996; 91-109.
37. Passmore R, Nicol MM, Naraya Rao M. Manual sobre las necesidades nutricionales del hombre. FAO/OMS. Ginebra: 1975; 74.
38. Conroy Reilly B. Metal contamination of foods. Applied Science Publishers Ltd. London: 1980; 354.
39. Sandstead H. Trace elements in human nutrition. En: Winick M. (ed). Nutrition in the 20th Century. John Wiley & Sons. New York:1984; 37-46.
40. Sandstead H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 621S-4S.
41. Honda R, Tsuritani I, Ishizaki M. Zinc and copper levels in ribs of cadmium-exposed persons with special reference to osteomalacia. *Environ Res* 1997; 75:41-48.
42. Cámara F y Amaro MA. Nutritional aspect of zinc availability. *Int J Food Sci Nutr* 2003; 54(2):143-151.
43. Barberá R y Farré R. Biodisponibilidad de los elementos traza. *Rev Esp Cienc Tecnol Alim* 1992; 34(4):381-399.
44. Real Decreto 1138/90, de 14 de septiembre, por el que se aprueba la Reglamentación Técnico-Sanitaria para el abastecimiento y control de las aguas potables de consumo público. BOE (226):27488-97.
45. Falcón JT, Hardisson A, Mañquez M, Sierra A, Wildpret LM. Recalificación sanitaria de las aguas de abastecimiento público de la Isla de Tenerife. *Rev San Hig Pub* 1987; 61(1-2):105-115.
46. National Research Council. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board. National Academy Press. Washington DC, 2001.
47. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Consumo Alimentario en España 1990. Tomo II. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Secretaría General Técnica 1991; 965-1801.
48. Martínez JA. Nutrición y Recomendaciones Dietéticas. Fundamentos Teórico-Prácticos de Nutrición y Dietética. Ediciones EUNATE, Pamplona, 1996; pp. 71-79.
49. Carruth BR. Adolescencia. En: Brown ML, Filer LJ, Guthrie HA y cols. (eds). Conocimientos actuales sobre nutrición. Washington: OPS: 1991; 375-384.
50. Picciano MF. Trace elements in human milk and infant formulas. En: Chandra RK (ed). Trace elements in nutrition of children. Nestlé Nutrition. Vevey/Raven Press. New York: 1985; 157-174.
51. Hamosh P y Hamosh M. Differences in composition of pre-term and term weaning milk. En: Xanthou M, ed. New aspects of nutrition in pregnancy, infancy and prematurity. Elsevier Science Publishers, London, 1987; pp. 129-141.
52. National Research Council. Raciones Dietéticas Recomendadas. Subcommittee on the Tenth Edition of RDAs. 1^a edición española de la 10^a edición original de: Recommended dietary allowances (1991). Ediciones Consulta, S.A. Barcelona, 1991.
53. Ruano A, Poschenrieder Ch, Barceló J. El zinc, nutriente esencial para los seres vivos. *Circ Farm* 1989; 303:181-200.
54. Fischer Walker C, Kordas K, Stoltzfus RJ, Black RE. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 5-12.
55. Gardner JM, Powell CA, Baker-Henningham H, Walker SP, Cole TJ, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation and psychosocial stimulation: effects on the development of undernourished Jamaican children. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(2): 399-405.
56. Bhatnagar S y Natchu UC. Zinc in child health and disease. *Indian J Pediatr* 2004; 71(11):991-995.
57. Treble R y Thompson T. Preliminary results of survey of lead levels in human liver tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 1998; 59(5):688-695.
58. Hambidge KM. Zinc deficiency in man: *Phil Trans R Soc Lond* 1981; B294: 129-144.
59. Dupin H y Hercberg S. Epidemiología de las malnutriciones calórico-proteicas en el niño pequeño y políticas de prevención. En: Feroso J (coord). Nutrición y Salud Pública. Abordaje epidemiológico y políticas de prevención. Ediciones CEA, SA, Madrid, 1998; pp. 177-200.
60. Ibs KH y Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr* 2003; 133(5 Supl. 1):1452S-1456S.
61. Kornhuber J, Lange KW, Kruzik P. Iron, Copper, Zinc, Magnesium and Calcium in postmortem brain tissue from schizophrenic patients. *Biol Psychiat* 1994; 36:31-34.
62. Prasad AS y Kucuk O. Zinc in cancer prevention. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21(3-4):291-295.
63. Dillon JC. Nutrición, defensas inmunes e infecciones. En: Feroso J (coord). Nutrición y Salud Pública. Abordaje epidemiológico y políticas de prevención. Ediciones CEA SA, Madrid, 1988; pp. 343-358.
64. Ferencik M y Ebringer L. Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. *Folia Microbiol (Praha)* 2003; 48(3):417-426.
65. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr* 2003; 133(5 Supl. 1):1485S-1489S.
66. Fischer Walker C y Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:255-275.
67. Brooks WA, Santosham M, Naheed A, Goswami D, Wahed MA, Diener-West M, Faruque AS, Black RE. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9490):999-1004.
68. Black MM, Baqui AH, Zaman K, Ake Persson L, El Arifeen S, Le K, McNary SW, Parveen M, Hamadani JD, Black RE. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladesh infants. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(4):903-910.
69. Merilä M, Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Costigan KA, Dominici F, Dipietro JA. Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation and fetal bone growth. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(5):826-830.
70. Osendarp SJ, West CE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries: an unresolved issue. *J Nutr* 2003; 133(3):817S-827S.

71. Saltzman B, Gross S, Yeager D, Meiners B, Gartside P. Total Body burdens and tissue concentrations of lead, cadmium, copper, zinc and ash in 55 human cadavers. *Environ Res* 1990; 52:126-145.
72. Moyad MA. Zinc for prostate disease and other conditions: a little evidence, a lot of hype, and a significant potential problem. *Urol Nurs* 2004; 24(1):49-52.
73. Bodgen JD. Influence of zinc on immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2004; 8(1):48-54.
74. Willis MS, Monaghan SA, Miller ML, McKenna RW, Perkins WD, Levinson BS, Bhushan V, Kroft SH. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol* 2005; 123(1):125-131.
75. Salzman MB, Smith EM, Koo C. Excessive oral zinc supplementation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(7):582-584.
76. Hein MS. Copper deficiency anemia and nephrosis in zinc-toxicity: a case report. *S D J Med* 2003; 56(4):143-147.
77. Walther UI, Walther SC, Muckter H, Fichtl B. Decreased zinc toxicity resulting from doxorubicin without increased GSSG export in three human lung cell lines. *Biol Trace Elem Res* 2004; 102(1-3):91-104.
78. Daniels WM, Hendricks J, Salie R, Van Rensburg SJ. A mechanism for zinc toxicity in neuroblastoma cells. *Metab Brain Dis* 2004; 19(1-2):79-88.