

# NIVEIS SERICOS DE ZINCO E COBRE E ATIVIDADE DA SUPEROXIDO DISMUTASE ERITROCITÁRIA EM PACIENTES ALCOÓLATRAS

*Maria das Graças Tavares do Carmo<sup>1</sup>*

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) e

Universidade Federal de Santa Catarina  
Florianópolis, Brasil

## RESUMO

Se investigou os níveis séricos e dietéticos de Zn e Cu em 18 pacientes alcoólatras crônicos, sem sinais clínicos de insuficiência hepática e 10 indivíduos controles.

A avaliação nutricional, efetuada por parâmetros antropométricos e bioquímicos, não revelaram sinais de desnutrição nos pacientes alcoólatras, entretando níveis séricos e dietéticos de Zn nestes indivíduos, variaram independente destes parâmetros, observando-se depleção de Zn mesmo na ausência de generalizada desnutrição. Provavelmente, a hipozincemia observada nos indivíduos alcoólatras se deva a uma ingesta dietética inadequada particularmente a baixa ingesta protéica, além de outros fatores. Não se observou uma correlação entre valores plasmáticos de albumina e Zn sérico, como o observado com os controles. Estas diferenças sugerem um mecanismo pelo qual a ingesta excessiva de álcool pode reduzir a afinidade da albumina para zinco.

Níveis altos de Cu dietéticos, em grande parte derivado do vinho, refletiu em uma hipercupremia neste grupo de pacientes alcoólatras, entretanto não se observaram alterações significativas na atividade da superóxido dismutase em eritrócitos, por aumento da concentração sérica e dietética de cobre.

## INTRODUÇÃO

O alcoolismo crônico está frequentemente associado com alterações nutricionais e enfermidades hepáticas (1, 2), onde a ingesta dietética inadequada apresenta-se como uma das principais causas de deficiência

---

Manuscrito modificado recebido: 22-3-88.

<sup>1</sup> Professora Assistente do Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, 88. 000 Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.

nutricional, principalmente devido a sintomas de anorexia e náuseas associadas (1).

Um outro aspecto do alcoolismo que se relaciona com o estado nutricional do indivíduo é o valor calórico do etanol. Sabe-se que o álcool fornece 7.1 calorias e que indivíduos alcoólatras podem chegar a substituir mais de 50% das calorias dos alimentos por álcool; embora este não forneça os nutrientes específicos como minerais, vitaminas e proteínas (3-5). Em consideração a estes aspectos, Bunout *et al* (4), em um estudo com 84 alcoólatras crônicos chilenos, observaram que a média da ingesta de proteínas, minerais e vitaminas nestes indivíduos, se encontravam mais baixa que a recomendada pela Recommended Dietary Allowances (RDA/USA).

Vários autores têm demonstrado que indivíduos alcoólatras apresentam níveis séricos diminuídos de Zn, além de apresentarem uma hiperzincúria (6-9).

O mecanismo pelo qual a ingesta excessiva de álcool ocasiona uma deficiência de Zn, não está bem entendida. Por outro lado, com respeito ao cobre (Cu), existem poucas informações. Uma das únicas informações concernentes ao estado nutricional de Cu em indivíduos alcoólicos são os estudos de Bogden e Troiano (10). Estes autores demonstram que aqueles pacientes alcoólicos que desenvolviam "delirium tremens" e alucinação prolongada depois de 48 horas de abstinência alcoólica, apresentavam um aumento e uma diminuição significativa das concentrações de Cu e Zn séricos, respectivamente.

Uma das funções importantes de Zn e Cu em materiais biológicos é uma participação na estrutura e ativação catalítica da enzima superóxido dismutase (SOD), encarregada de detoxificar radicais superóxidos a oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio, iniciadores do processo lipoperoxidativo (11, 12).

Diferentes autores tem encontrado uma boa correlação entre a deficiência sérica de Cu e diminuição da atividade de SOD eritrocitária (13, 14). Portanto, SOD pode ser um indicador de grande valia, para a medição do estado nutricional de Cu em organismos humanos (15).

O objetivo desta investigação é identificar possíveis alterações séricas e dietéticas de Zn e Cu em pacientes alcoólicos admitidos em uma unidade de alcoolismo para tratamento antialcoólico e detectar a atividade de SOD eritrocitária nestes pacientes, de modo a correlacioná-la com os níveis de Zn e Cu.

## MATERIAL E METODOS

### *Grupo Experimental*

Foram estudados 18 pacientes do sexo masculino, com idade variando entre 20 e 50 anos, admitidos sucessivamente na Unidade de Alcoolismo do Hospital Paulo Jaraquemada em Santiago do Chile, para tratamento antialcoólico. A seleção destes pacientes foi realizada, com base nos seguintes critérios: a) história de alcoolismo por mais de 5 anos; b) ingesta contínua de 150 g, ou mais de álcool durante 1 mês; c) abstinência alcoólica de menos de 7 dias; d) ausência de insuficiência hepática clínica

(icterícia, ascite, etc.); e) ausência de doenças concomitantes; f) consentimento informado do paciente.

A todos os pacientes foi feito uma história clínica, exame físico e uma história completa de alcoolismo, indicando: tipo de alcoolismo, anos de ingesta excessiva, consumo diário de etanol e tipo de bebida alcoólica consumida.

### *Grupo Controle*

Dez indivíduos voluntários, sadios, sem antecedentes familiares de diabetes foram utilizados como grupo controle. Todos os procedimentos realizados com o grupo experimental foram aplicados também ao grupo controle, com exceção da biópsia hepática.

A avaliação clínica do estado nutricional, foi realizada em todos os indivíduos do presente estudo, incluindo testes bioquímicos, indicadores antropométricos e dietéticos.

a) *Antropometria* — Medições antropométricas como: peso, altura, perímetro braquial, prega cutânea tricipital (PCT) foram realizadas no dia de internação e no dia anterior a alta hospitalar. Para estimação da circunferência da musculatura do braço (CMB) e área gordurosa do braço (AGB) foi utilizada a seguinte fórmula:

$$\text{CMB} = 0,67957 (\text{PB} - \pi \times \text{PCT})$$

$$\text{AGB} = (0,5 \times \text{PCT} \times \text{PB}) - (0,078539 \times \text{PCT})$$

Onde PB = Perímetro braquial

Os resultados obtidos foram expressos como percentagem do normal e comparados com valores standartizados de comunidade estrangeira (16).

b) *História dietética* — Foi estudado o consumo de alimentos e os hábitos dietéticos através do inquérito de tendência de consumo quantificada e/ou recordatório de 24 horas. Para análise dos dados de ingesta, tanto hospitalar como do inquérito nutricional, foram calculados através de tabela de composição química dos alimentos (17), o aporte de energia, proteínas, Zn e Cu dos alimentos consumidos.

Os resultados obtidos foram comparados com as recomendações propostas pela National Academy of Sciences USA (18).

c) *Testes bioquímicos* — Amostras de sangue em jejum, foram tomadas no segundo dia de admissão ao hospital e no dia anterior a alta para a determinação dos seguintes exames bioquímicos: albumina sérica, tempo de protrombina, nitrogênio uréico, hematócrito, proteínas totais, volume corpuscular médio, linfocitometria e glicemia.

Complementares a estes exames, foram realizados os seguintes testes para avaliação da função hepática: bilirrubina total, transaminase glutâmico oxaloacética (SGOT), transaminase glutâmico pirúrica (SGPT), gama glutamil transpeptidase (GT), ornitina carbamil transferase (OCT), colesterol, fosfatase alcalina e triglicéridos.

### *Determinação Sanguínea de Zn e Cu*

Aproximadamente 48 horas após a admissão e no dia anterior a alta, amostras de sangue foram tomadas de todos os indivíduos em jejum, para determinação dos respectivos oligoelementos. Todas as precauções foram observadas para evitar possível contaminação.

Cu foi determinado em plasma no laboratório de bioquímica do INTA, mediante um espectrofotômetro de absorção atômica, modelo Perkin-Elmer 303 USA, de acordo com a técnica descrita por Spagru e Slavin (19). Zn foi determinado em sêro por ativação neutrônica segundo a técnica de Verswick *et al.* (20). Esta determinação foi realizada nos laboratórios da Comissão Chilena de Energia Nuclear, utilizando os seguintes equipamentos: um reator e um detector Germano Lítico, estando associado com este, os seguintes equipamentos: um pré-amplificador de 60cm<sup>3</sup>, com uma resolução de 1.9 KcV e uma eficiência de detecção relativa de 13.50/o, um amplificador Canberra e um analisador de canal 4096. Os resultados foram comparados com os indivíduos controles do estudo.

### *Atividade da Enzima SOD em Eritrócito*

Para medição da atividade da enzima, foram tomados 10 ml de sangue heparinizado de cada indivíduo do estudo. Após, prévia separação dos glóbulos vermelhos do plasma e dos glóbulos brancos, se efetuou a medição da atividade da enzima, mediante uma modificação da técnica descrita por Maral, Puger e Michelson (21).

### *Biopsia Hepática*

Aproximadamente 5 dias após a admissão, se realizou a biópsia hepática, rotineira em todos os indivíduos alcoólatras admitidos na Unidade de Alcoolismo do Hospital, utilizando uma agulha de Menghini. Na biópsia hepática se analisou a presença de esteatose, necrose, fibrose, inflamação e corpos de Mallory, de acordo com critérios publicados anteriormente (22).

### *Estatística*

As comparações foram realizadas por meio de teste "t" pareado e "t" de Student. Os estudos de correlação foram feitos segundo o coeficiente de correlação de Pearson.

Os resultados foram expressos em média e desvio padrão da média.

## RESULTADOS

A história alcoólica dos 18 pacientes estudados ( $38.7 \pm 9.4$  anos de idade) revelou que 72.30/o destes, eram alcoólatras inveterados, ou seja, ingeriam  $336.6 \pm 18.3$  g de álcool por dia durante o último ano, sem interrupção. O restante dos indivíduos, consistiam em alcoólatras inter-

mitentes<sup>2</sup> (16.60/o) e alcoólatras mistos<sup>3</sup> (11.10/o). O tempo de ingesta excessiva de álcool, foi de  $13.0 \pm 6.0$  anos.

Entre as bebidas alcoólicas mais consumidas, se destacou o vinho chileno, onde 72.20/o dos alcoólatras consumiam vinho tinto e 27.80/o, vinho branco.

Do ponto de vista nutricional, os 18 pacientes que participaram do estudo, apresentaram características antropométricas similares a dos indivíduos controles (Tabela 1).

TABELA 1

COMPARAÇÃO ENTRE A MÉDIA DE INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS DA POPULAÇÃO ESTUDADA NA ADMISSÃO

Indicadores*	Alcoólatras (N = 18) $\bar{x} \pm D.P.$	Controles (N = 10) $\bar{x} \pm D.P.$	t	P
Peso/altura	99.9 $\pm$ 12.1	96.3 $\pm$ 9.0	0.83	NS
Prega cutânea tricipital	81.0 $\pm$ 20.4	87.9 $\pm$ 26.3	0.75	NS
Circunferência braquial	97.4 $\pm$ 10.7	92.5 $\pm$ 7.2	1.29	NS
Área muscular do braço	79.1 $\pm$ 14.2	73.0 $\pm$ 6.9	1.27	NS
Área gordurosa do braço	73.6 $\pm$ 22.6	81.0 $\pm$ 26.8	0.77	NS

\* Expressos em percentagem.

Os testes bioquímicos revelaram que entre os indicadores estudados, os únicos que apresentaram diferença significativa com os controles foram, SGOT, SGPT, triglicéridos (TG) e albumina com os seguintes valores médios, entre alcoólatras e controles respectivamente:

SGOT 39.1  $\pm$  26.1 e 14.2  $\pm$  3.4 ( $p < 0.01$ );  
 SGPT 34.9  $\pm$  29.1 e 13.4  $\pm$  5.3 ( $p < 0.05$ );  
 TG 121.8  $\pm$  59.2 e 53.6  $\pm$  12.5 ( $p < 0.01$ );  
 Albumina 3.9  $\pm$  0.3 e 4.2  $\pm$  0.3 ( $p < 0.05$ ) embora a albumina se apresentasse significativamente inferior aos controles, esta se manteve dentro da faixa de normalidade.

Quando comparamos a diferença das medições antropométricas e bioquímicas efetuadas na admissão e alta, observamos que todos os indicadores apresentavam valores significativamente mais altos na alta, exeto para SGOT e SGPT, os quais mostravam-se significativamente inferiores na alta  $20.4 \pm 12.5$  ( $p < 0.05$ ) para SGOT e  $24.1 \pm 20.1$  ( $p < 0.05$ ) para SGPT, respectivamente.

A Tabela 2 demonstra que a ingesta calórica dos pacientes se encontrava anormalmente alta, em média 4.166 calorias por dia, sendo que a

2 Bebem em dias alternados ou excessivamente nos finais de semana.

3 Associação entre os dois casos, inveterados e intermitentes.

TABELA 2

COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA INGESTA DIETÉTICA,  
ANTES DA HOSPITALIZAÇÃO EM INDIVÍDUOS ALCOÓLATRAS E  
CONTROLES ( $\bar{x} \pm D. P.$ )

Nutrientes	Unidades	Recomendações (N. R. C.)	Alcoól. N = 18	Controles N = 10	P
Calorias					
alcoólicas	Kcal/kg/dia	—	48.2 ± 16.4	36.7 ± 6.1	01
Calorias não					
alcoólicas	Kcal/kg/dia	40	15.6 ± 5.2	37.7 ± 6.1	0.001
Proteína	g/kg/dia	0.8-10	0.4 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.001
Zinco	mg/dia	15	6.4 ± 1.4	12.1 ± 2.7	0.001
Cobre	mg/dia	2-3	4.4 ± 1.7	1.7 ± 0.3	0.001

ingesta de bebidas alcoólicas foi responsável por 74% das calorias totais. A ingesta protéica foi 50% mais baixa que as recomendações dietéticas, descritas pelo RDA (18) e significativamente mais baixas quando comparadas com os indivíduos controles. Estes resultados foram encontrados também em outras investigações (23).

A ingesta dietética de Zn apresentou-se inferior as recomendações dietéticas, sendo que 48.2% do Zn ingerido foi derivado do vinho. Em relação ao cobre, 89% da ingesta total foi fornecida pelo vinho, principalmente tinto, ultrapassando inclusive as recomendações deste mineral.

Durante as  $16.4 \pm 2.2$  dias de hospitalização, em severa abstinência etílica, a ingesta calórica, protéica e de Zn, aumentou significativamente em todos os indivíduos alcoólatras, exceto para o cobre, o qual equiparou-se às recomendações (Tabela 3).

TABELA 3

COMPARAÇÃO DOS VALORES MEDIOS DA INGESTA DIETÉTICA ANTES  
E DURANTE A HOSPITALIZAÇÃO EM INDIVÍDUOS ALCOÓLATRAS  
(N = 18)

Nutriente	Unidades	Antes	Durante	$\bar{x} \pm D.P.$	t/Pareado
Calorias não					
alcoólicas	kg/Kcal/dia	15.5 ± 5.0	46.6 ± 6.1	31.0 ± 8.3	0.001
Proteínas	g/kg/dia	0.4 ± 0.1	1.8 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.001
Zinco	mg/dia	6.5 ± 1.4	16.5 ± 2.0	10.0 ± 2.4	0.001
Cobre	mg/dia	4.4 ± 2.0	2.5 ± 0.3	1.9 ± 1.0	0.001

A Figura 1, demonstra o número de indivíduos alcoólatras que apresentaram níveis séricos de Zn abaixo da média dos indivíduos controles, ou seja níveis séricos de Zn que correspondiam a  $110.0 \pm 39.0$  mg/dl em alcoólatras e  $155.0 \pm 38.0$  mg/dl em indivíduos controles ( $p < 0.01$ ), respectivamente. Considerando a média de cada oligoelemento, mais ou menos 2 desvios padrões, 11 indivíduos alcoólatras apresentaram níveis séricos de zinco abaixo 1 desvio padrão e somente 3 indivíduos abaixo 3 desvios padrões em relação ao grupo controle.

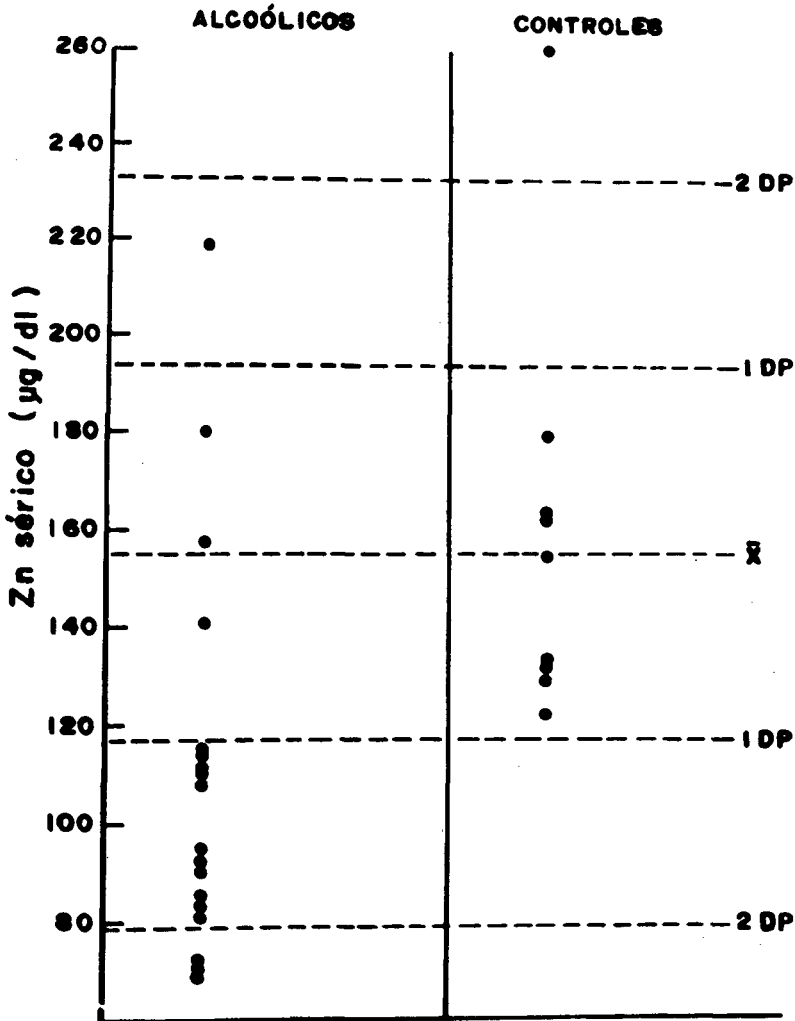


FIGURA 1

Nível de Zn sérico em 18 pacientes alcoólatras e 9 indivíduos controles, representado pela média  $\pm$  2 desvios padrões.

Os valores médios séricos para cobre foram significativamente mais altos nos alcoólicos ( $127.3 \pm 23.9$  mg/dl) quando comparados com os controles ( $95.5 \pm 13.56$  mg/dl) ( $p < 0.01$ ), respectivamente.

A Figura 2, mostra que 6 pacientes alcoólatras apresentaram seus níveis séricos de cobre um desvio padrão acima da média dos controles, e 7 indivíduos alcoólatras dois desvios padrões acima. Ao comparar os oligoelementos séricos entre a admissão e alta hospitalar dos indivíduos alcoólatras, nenhuma diferença significativa foi observada.

A atividade da metaloenzima SOD, Zn e Cu dependente, não apresentou diferenças significativas nos alcoólatras quando comparada com os controles ( $295.3 \pm 65.6$  U/gHb e  $295.6 \pm 20.9$  U/gHb, respectivamente). Por outro lado, não encontrou-se uma correlação significativa entre Cu e Zn sérico e a atividade de SOD, tanto em controles, como em alcoólatras. Quando se comparou os valores médios de atividade da SOD entre o período de admissão e alta, não se encontrou diferença significativa entre os alcoólatras ( $295.33 \pm 65.63$  U/gHb e  $305.42 \pm 80.9$  U/gHb, respectivamente).

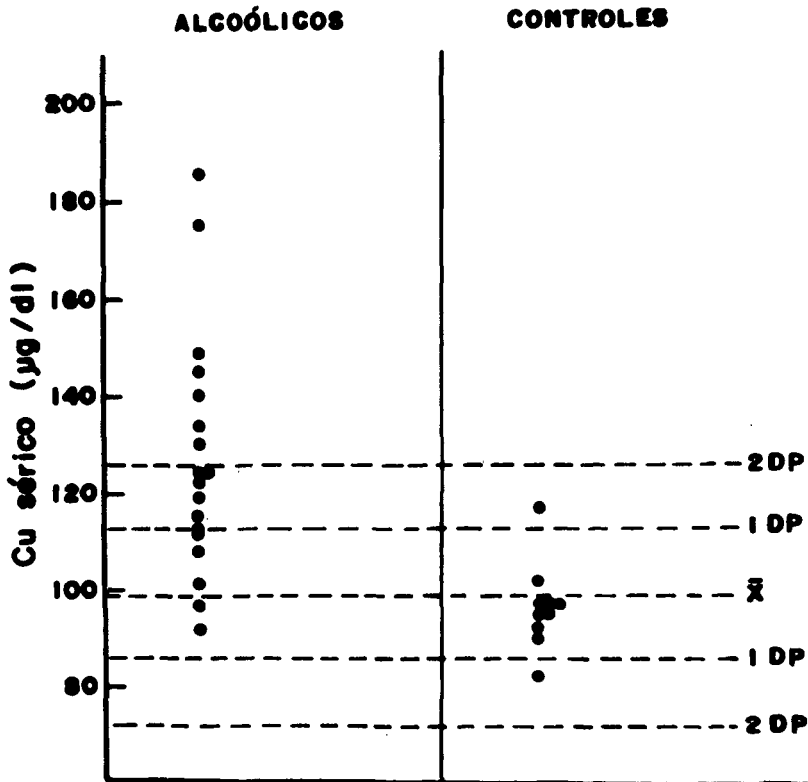


FIGURA 2

Nível de Cu sérico em 18 pacientes alcoólatras e 10 indivíduos controles, representado pela média  $\pm$  desvios padrões.

A biopsia hepática foi considerada normal ou com mínima esteatose em 14 casos. Em 4 casos encontrou-se necrose moderada ou/e hepatite alcoólica e em nenhum dos 18 alcoólatras, sinais clínicos de insuficiência hepática.

### DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo, demonstram que níveis séricos baixos de Zn e altos de Cu, são factíveis de ocorrer em alcoólatras chilenos, principalmente quando o vinho tinto é utilizado no consumo habitual.

A deficiência de zinco é uma importante alteração nutricional em muitos alcoólatras crônicos (6-8). O mecanismo pelo qual esta anormalidade ocorre, juntamente com ou sem enfermidade hepática, não está bem entendido. Provavelmente, a depleção de Zn nestes indivíduos é multifatorial, e os fatores poderiam ser:

a) Ingesta inadequada (4, 24, 25). Em nosso estudo encontramos uma ingesta dietética de Zn, significativamente inferior às recomendações e aos indivíduos controles do presente estudo, possivelmente, a baixa ingesta protéica de origem animal encontrada, poderia estar contribuindo com a baixa ingesta dietética de Zn.

b) Hiperzincúria tem sido demonstrada por vários investigadores em alcoólatras crônicos sem ou com enfermidades hepáticas (6, 7, 26). Esta alteração pode levar a um possível balanço negativo deste elemento no organismo de indivíduos alcoólatras crônicos.

c) Menor afinidade da albumina para se ligar ao Zn sérico (27). Neste trabalho, observou-se que a concentração plasmática de albumina dos indivíduos controles correlacionou-se com as concentrações de Zn sérico ( $r = 0.070$ ;  $p < 0.05$ ) sendo que, estes resultados não foram observados nos pacientes alcoólatras. Provavelmente, o etanol poderia ter interferido na afinidade da albumina a se ligar ao Zn, situação esta que poderá vir a explicar a hipozincemia observada nos indivíduos alcoólatras.

A deficiência sérica e dietética de Zn, não se refletiu em modificação da atividade da SOD. Estes resultados são concordantes com aqueles da literatura, os quais relatam que a deficiência de Zn não afeta a atividade da enzima (13).

Com respeito ao cobre, altos níveis dietéticos de Cu, particularmente oferecido pelo vinho tinto, refletiu nos níveis sanguíneos, onde o Cu sérico dos alcoólatras encontram-se significativamente mais altos que os controles. Provavelmente a alta ingesta de Cu tenha levado a uma diminuição da absorção de Zn, já que estes dois minerais, por sua semelhança química, exibem entre si, uma competição biológica na absorção. Interessantes investigações experimentais, mostram a ampla interação biológica e antagônica entre Zn e Cu. Hall, Young e Baemmer (28), observaram que 900 ppm de Zn, diminuem a absorção de Cu cerca de 40%. Por outro lado, a deficiência de Zn em animais experimentais leva a um aumento da taxa de absorção de Cu (25).

Estes dois efeitos podem ser explicados pela indução ou diminuição respectivamente da metalotioneína intestinal (9, 29) uma proteína

presente na célula da mucosa intestinal, que regula a absorção de Cu.

O aumento de Cu e diminuição de Zn sérico, tem sido observados em casos de cirrose hepática alcoólica (10). Em animais de experimentação, o excesso de Cu hepático pode conduzir a várias modificações morfológicas e funcionais do hepatócito, com conseqüente necrose destas células (30). Não se sabe se um nível alto de Cu sérico poderia conduzir a um aumento dos níveis hepáticos deste mineral em alcoólatras crônicos. Os fatores que afetam o metabolismo de Cu nestas condições são complexas. Provavelmente estas modificações podem ser devida as alterações na distribuição entre compartimentos orgânicos, modificação na concentração do transportador protéico e/ou combinação destes fatores (10). É necessário a realização de mais estudos para aclarar o papel do Cu nas enfermidades hepáticas alcoólicas. Diferentes autores (3, 15), tem demonstrado que a atividade de SOD, diminue com a deficiência de cobre, entretanto não existem informações que relatem aumento da atividade desta metaloenzima, com níveis de cobre acima da normalidade. Neste trabalho, não se encontrou aumento da atividade da enzima, por aumento da concentração sérica e dietética de Cu.

Finalmente, os resultados obtidos do presente estudo permitem concluir que alterações no metabolismo dos minerais ocorrem em alcoólatras chilenos, mesmo na ausência de insuficiência hepática.

A partir destes resultados, ressaltamos a necessidade de continuar as investigações sobre as possíveis alterações bioquímicas e dietéticas de outros minerais em alcoólatras chilenos, de modo que possamos correlacioná-los como um fator a mais de provável importância na patogênese das diversas complicações do alcoolismo.

#### SUMMARY

##### SERUM LEVELS OF ZINC AND COPPER AND SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY IN ALCOHOLIC PATIENTS

Serum Zn and Cu levels were measured in 18 chronic alcoholic patients, without clinical signs of hepatic failure, and in 10 control subjects.

Low serum Zn levels were observed in the alcoholics, probably due to the low protein ingestion of these individuals. Unlike the control group, no correlation was found between serum Zn and albumin levels in the experimental subjects.

High levels of dietary Cu, mostly derived from wine, resulted in hypercupremia in the alcoholic patients. No significant changes in the erythrocyte activity of superoxide dismutase were observed.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a assistência técnica de Luis Videla, Maria Eugenia Pino, Margarita Petermann, Ricardo Guerra, Mary Kelly, aos profissionais do hospital Paula Jaraquemada e em especial a Eduardo Cortez, da Comissão Chilena de Energia Nuclear.

## BIBLIOGRAFIA

1. Esteban, C. Liver disease and nutrition. *Gastroenterology*, **74**(4):770-783, 1983.
2. Lieber, C. S. Interactions of alcohol and nutrition. *Alcoholism Clin. Exp. Res.*, **7**: 2, 1983.
3. Videla, L. A. Nutrición y alcoholismo: Algunos aspectos metabólicos. *Rev. Chil. Nutr.*, **11**:(2), abril, 1983
4. Bunout, D., V. Gattás, H. Ituriaga, C. Pérez, I. Pereda & G. Ugarte. Nutritional status of alcoholic patients. Its possible relationship to alcoholic liver damage. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 469-473, 1983.
5. Vannucchi, H., J. S. Marchini & J. E. Dutra de Oliveira. Alcoholismo e nutrição: Aspectos fisiopatológicos, clínicos e terapéuticos. *Rev. CEN*, **6**:(1), marzo, 1982.
6. Helwing, H. L., E. N. Hoffer, N. C. Thielen, H. E. Alcocer, D. R. Hottelling, W. H. Rogers & J. Lench. Urinary and serum zinc levels in chronic alcoholism. *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**: 156, 1966.
7. McClain, C. J. & Su Le-Chu. Zinc deficiency in the alcoholic. *Alcoholism Clin. Exp. Res.*, **7**: 5, 1983.
8. Russell, R. N. Vitamin A and zinc metabolism in alcoholism. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 2741-2749, 1980.
9. Flanagan, P. R., J. Cluett, J. J. Chamberlain & L. S. Valberg. Dual isotope method for determination of human zinc absorption. *J. Nutr.*, **115**: 111-112, 1985.
10. Bogden, J. D. & R. A. Troiano. Plasma, calcium, copper, magnesium and zinc concentrations in patients with the alcohol withdrawal syndrome. *Clin. Chem.*, **24**(9): 1553-1556, 1978.
11. Tappel, A. L. Lipid peroxidation damage to cell components. *Fed. Proc.*, **32**: 1870-1874, 1973.
12. Valenzuela, A., N. Fernandes, G. Ugarte & L. A. Videla. Effect of acute ethanol ingestion on lipid peroxidation and on the enzymes related to peroxide metabolism in rat liver. *FEBS*, **111**: 11-13, 1980.
13. O'Dell, B. Copper. In: *Present Knowledge in Nutrition*. 5th ed. Washington, D. C., The Nutrition Foundation, Inc., 1984, p. 506-518.
14. Milne, D. B. & P. H. Weswig. Effect of supplementary copper on blood and liver copper-containing fractions in rats. *J. Nutr.*, **95**: 429-433, 1967.
15. Vany, R., C. Castillo Durán, M. Fisberg, N. Fernández & A. Valenzuela. Red cell superoxide dismutase activity as an index of human copper nutrition. *J. Nutr.*, **115**(12): 1650-1655, 1985.
16. Frisancho, H. R. Triceps skinfold and upper arm muscle size: Norms for assessment of nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.*, **27**: 1052, 1971.
17. *Tabla de Composición Química de Alimentos Chilenos*. 6a. ed. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacológicas, 1979.
18. National Academy of Sciences. *Recommended Dietary Allowances*. 9th ed. Washington, D. C., NAS, 1981.
19. Spagru, S. & I. Slavin. Determination of iron, copper and zinc in blood serum by an atomic absorption method. *Newsletter*, **4**: 228, 1965.
20. Verswick, J., J. Hoste, F. Barbier, H. Steyaert & J. de Rudder. Simultaneous determination of iron, zinc, selenium, rubidium and cesium in serum and packed blood cells by neutron activation analysis. *Clin. Chem.*, **23**(7): 1301-1305, 1977.
21. Maral, J., K. Puger & A. Michelson. Comparative study of superoxide dismutase, catalase and GSH-Px levels in erythrocytes of different animals. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **77**:1525-1535, 1975.

22. Reitz, R. A. Possible mechanism for the peroxidation of lipids due to chronic ethanol ingestion. *Biochem. Biophys. Acta*, **380**: 145-154, 1975.
23. Patex, A. J., I. G. Toth, H. G. Saunders, G. A. M. Castro & E. J. Engel. Alcohol and dietary factors in cirrhosis. *Arch. Intern. Med.*, **135**: 1053, 1975.
24. Lieber, C. S. Alcohol, protein metabolism and liver injury. *Gastroenterol.*, **79**: 373-390, 1980.
25. Solomons, N. W. Biological availability of zinc in humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**: 1048-1075, 1982.
26. McDonald, J. T. & S. Margen. Wine versus ethanol in human nutrition. IV. Zinc balance. *Am. J. Clin. Nutr.*, **33**: 1096-1102, 1980.
27. Solomons, N. W. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. *Am. J. Clin. Nutr.*, **32**: 856-871, 1979.
28. Hall, A. C., V. W. Young & I. Baemmer. Intestinal metallothionein and the mutual antagonism between copper and zinc in the rat. *J. Inorg. Biochem.*, **11**: 57-66, 1979.
29. Winge, D. E. Normal physiology of copper metabolism. *Seminars in Liver Disease*, **4**: 239, 1984.
30. Sternlied, I. Copper and the liver. *Gastroenterol.*, **78**: 1615-1628, 1980.
31. Anonymous. Superoxide dismutase as an index of copper, zinc and manganese status. *Nutr. Revs.*, **38**: 326-327, 1980.