

Variaciones diurnas del zinc y cobre plasmático en relación con el cortisol.

C. Pérez-Barquero, C. Tormo, M. J. Gil, C. Rodríguez, J. I. Monreal, M. Concepción Viader y M.C. Quirós.

Se ha realizado la determinación de cortisol, zinc y cobre en muestras de sangre procedentes de 24 adultos voluntarios sanos, obtenidas entre las 8 y las 24 horas a intervalos de 4 horas.

El zinc presenta variaciones circadianas en su nivel plasmático con el máximo a las 8 h. ($20,6 \pm 5,0 \mu\text{mol/l}$) y el mínimo a las 20 h. ($15,2 \pm 2,9 \mu\text{mol/l}$). Para el cobre el nivel basal obtenido a las 8 h. es de ($20,3 \pm 5,8 \mu\text{mol/l}$) y no hemos encontrado variaciones significativas en el resto del día.

En 18 de los 24 sujetos se ha suprimido el ritmo de cortisol por la administración oral de dexametasona. En estas condiciones la zincemia a las 8 h. es de $20,3 \pm 4,8 \mu\text{mol/l}$, nivel que se reduce a lo largo de día sin que las diferencias sean estadísticamente significativas a partir de las 12 horas. La cupremia no se ve afectada por la supresión del ritmo de cortisol.

Plasmatic concentrations of cortisol, zinc and copper were measured in 24 healthy volunteers in samples obtained between 8 a.m. and 12 p.m. with a 4-hour intervals.

Zinc levels showed diurnal variation with highest value at 8 a. m. ($20,6 \pm 5,0 \mu\text{mol/l}$) and lower value at 8 p.m. ($15,2 \pm 2,9 \mu\text{mol/l}$), whereas copper concentrations remain unaltered during studied interval.

Oral dexamethasone suppression test was carried out in 18 from the studied volunteers. In these conditions when cortisol rythm is abolished, zinc levels declined from 8 a.m. until 12 a.m. remaining stable latter. Cupremia was unaffected by cortisol suppression.

Introducción

Es un hecho conocido que las situaciones agudas y otros tipos de stress producen liberación de esteroides suprarrenales que parecen regular los niveles séricos de zinc y cobre. Existen en la bibliografía múltiples observaciones que permiten deducir que los corticosteroides están implicados de alguna forma no concretada

todavía en la regulación de estos metales (1,2).

El ritmo circadiano de zinc y cobre fue descrito por Lifschitz y Henkin (2) en 1971 y ya, entonces, indicaron que guardaban relación inversa con los niveles séricos de esteroides.

Se han descrito zincemias bajas en pacientes adrenalectomizados y en tratamiento prolongado con hidrocortisona (4). Por otra parte, la supresión con prednisona de los ritmos de cortisol y ACTH, según algunos autores, no altera las variaciones circadianas de zinc y cobre; por el contrario parecen acentuarse dichos ritmos (4).

Según Kenneth (5) el efecto de la ACTH en la disminución de la zincemia está indicado por la reducción del

nivel de uno de los dos tipos de proteínas séricas que unen zinc.

Otro factor de posible influencia en los ritmos circadianos de zinc y cobre es el ritmo de comidas (6) de tal forma que, según Guillard, los individuos mantenidos en ayunas pierden el ritmo circadiano de cobre y mantienen el de zinc aunque hay datos en la literatura contrarios a esta opinión (3).

El objetivo de nuestro trabajo estriba en profundizar en el estudio de la relación que parece existir entre estos metales de transición y la concentración de esteroides, concretamente el cortisol.

Material y métodos

Este estudio se ha realizado con 24 voluntarios sanos de edades comprendidas entre 22 y 46 años de edad de los cuales 6 eran mujeres y 18 varones. Todos ellos permanecieron bajo un régimen alimenticio y períodos sueño-vigilia homogéneos durante el estudio. Se seleccionaron aquellos sujetos sin tratamiento farmacológico de ningún tipo, al menos una semana previa a la realización de la prueba, evitándose su actividad física en el mismo período.

Las extracciones de sangre se realizaron cada 4 horas entre las 8 y 24 h. del día, por el uso del sistema de extracción "Venoject" empleando como anticoagulante heparina sódica.

La determinación de cortisol en las muestras se realizó por RIA⁽¹⁾, simultáneamente en todas ellas, expresando los resultados en nmol/l. Por otra parte, se expresaron en $\mu\text{mol/l}$ los niveles plasmáticos de zinc y cobre, analizados por absorción atómica con un espectrofotómetro Perkin - Elmer 305-B.

La validez de los procedimientos analíticos empleados fue la siguiente:

— **Sensibilidad:** 11 nmol/l (Cortisol), 0,24 $\mu\text{mol/l}$ (Zinc) y 1,42 $\mu\text{mol/l}$ (Cobre), éstos dos últimos para una absorción de 1%.

— **Precisión**

Intra ensayos: 5,4% (Cortisol), 4,6% (Zinc) y 6,1% (Cobre)

Inter ensayos: 9,(% (Cortisol), 8,1% (Zinc) y 10,8% (Cobre)

El estudio estadístico se realizó aplicando el test t de Student para la comparación de valores medios, aceptando como significativa una $p < 0,05$.

En el mismo grupo de pacientes se realizó el test de supresión con dexametasona, corticosteroide sintético de acción prolongada que inhibe la secreción de cortisol. Este test se llevó a cabo administrando oralmente 1 mg. de dexametasona ocho horas antes del inicio de las extracciones, que se realizaron de 8 a 24 horas a intervalos de 4 horas.

Resultados

La comprobación de la existencia de un ritmo circadiano de cortisol en condiciones basales la realizamos

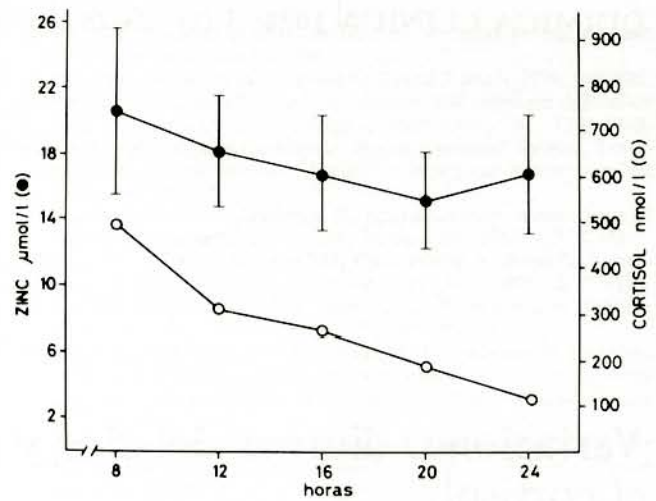


Figura 1. Cambios diurnos de la concentración de zinc en suero (●) y niveles de cortisol (○). En cada punto se ha representado la media de 24 valores \pm 1 desviación standard.

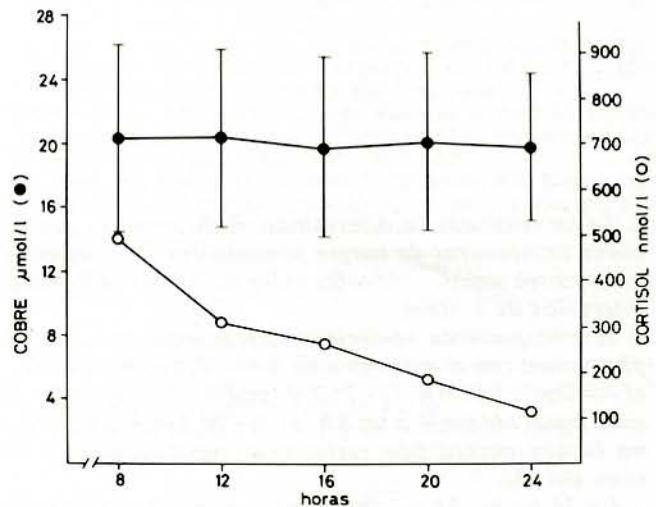


Figura 2. Concentraciones séricas diurnas de cobre (●) entre las 8 h. y las 24 h. y niveles de cortisol (○). En cada punto se ha indicado la media de valores \pm 1 desviación standard.

por el seguimiento y valoración de este parámetro en todas las muestras extraídas. En la Tabla I se presentan los valores obtenidos y la significación estadística, obtenida al aplicar el test de Student, de las diferencias observadas entre los distintos momentos del día.

En cuanto al zinc los niveles basales determinados fueron de 20,6 $\mu\text{mol/l}$ con una desviación estándar de 5,0. Como se puede observar en la Figura 1, el zinc presenta ritmo circadiano con el máximo a las 8 de la mañana y el mínimo a las 20 horas. El valor en este momento fue de $15,2 \pm 2,9 \mu\text{mol/l}$, un 26,2% inferior al registrado doce horas antes, experimentando un aumento del 9% en la muestra correspondiente a las 24 horas. En la Tabla II se indica la significación de las diferencias de las medias de zincemia obtenidas para las horas de extracción.

(1) (CEA SORIN, Cedex. Francia)

Tabla I

Estudio estadístico de las variaciones diurnas de cortisol

Horas	8	12	16	20	24
Nº Casos	24	24	24	23	18
Cortisol nmol/l	494±166	309±119	265±119	168±88	119±83

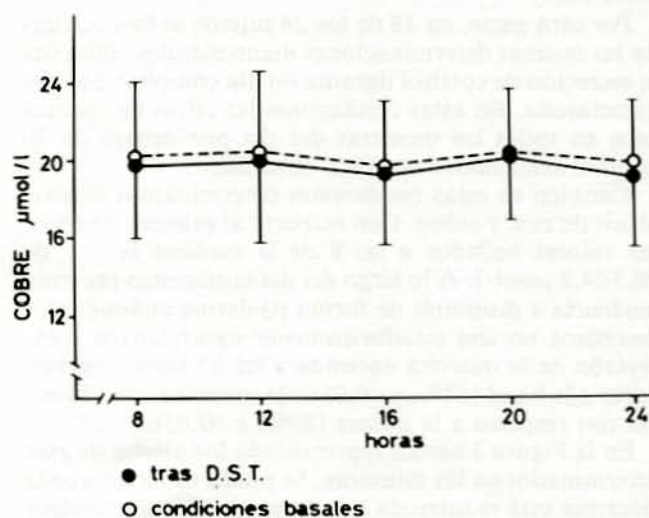
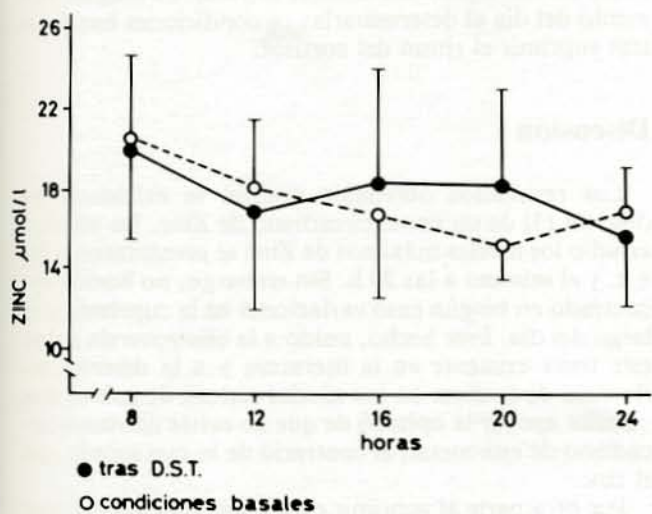
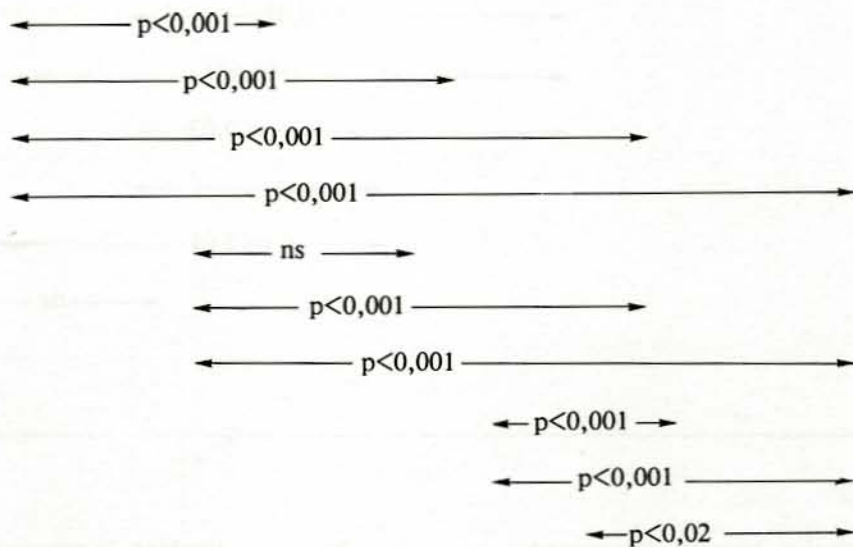


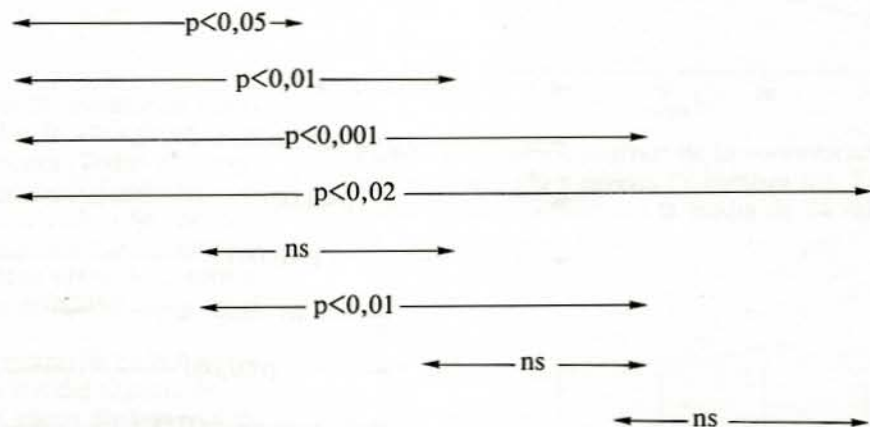
Figura 3. Niveles séricos diurnos de zinc (●) durante el test de supresión con dexametasona (media ± 1 desviación standard de 18 voluntarios). Se han representado también los valores medios del zinc, en cada hora, en condiciones basales (○).

Figura 4. Niveles séricos diurnos de cobre (●) durante el test de supresión con dexametasona (media ± desviación standard de 18 voluntarios). Se han representado también los valores medios del cobre, en cada hora, en condiciones basales (○).

Tabla II

Estudio estadístico de las variaciones diurnas de zinc

Horas	8	12	16	20	24
Nº Casos	24	24	24	23	18
Zinc $\mu\text{mol/l}$	20,6 \pm 5,0	18,1 \pm 3,3	16,8 \pm 3,4	15,2 \pm 2,9	16,8 \pm 3,6



Los niveles basales determinados para el cobre fueron de 20,3 \pm 5,8 $\mu\text{mol/l}$. En la Figura 2 se puede observar la ausencia de ritmo circadiano para el cobre ya que todos los valores medios encontrados a lo largo del día se encuentran dentro de un margen de $\pm 0,3 \mu\text{mol/l}$, no siendo significativas las diferencias que presentan entre ellos.

Por otra parte, en 18 de los 24 sujetos se han realizado las mismas determinaciones manteniéndose inhibida la secreción de cortisol durante un día completo con dexametasona. En estas condiciones las cifras de cortisol caen en todas las muestras del día por debajo de 70 nmol/l, anulándose su ritmo circadiano.

También en estas condiciones determinamos el nivel sérico de zinc y cobre. Con respecto al primero de ellos, los valores hallados a las 8 de la mañana fueron de 20,3 \pm 4,8 $\mu\text{mol/l}$. A lo largo del día la zincemia presenta tendencia a disminuir de forma paulatina aunque estos descensos no son estadísticamente significativos a excepción de la muestra obtenida a las 12 horas con respecto a la basal (17%, $p < 0,05$) y la obtenida a las 24 horas con respecto a la misma (20%, $p > 0,05$).

En la Figura 3 hemos representado los niveles de zinc determinados en las muestras. Se puede observar que la zincemia está mantenida a lo largo del día alterándose claramente el ritmo observado en condiciones basales, siendo importante sólo el descenso producido en las primeras cuatro horas del estudio debido tal vez al tiempo de latencia en el efecto del corticosteroide sintético.

En estas condiciones el cobre sérico presentaba un nivel basal a las 8 h. de 20,1 \pm 4,0 $\mu\text{mol/l}$ similar al hallado en condiciones basales 20,3 \pm 5,8). Al igual que entonces

también, la cupremia no sufre variación a lo largo de las 24 h. estando sus valores medios comprendidos en un margen de 0,9 $\mu\text{mol/l}$ no siendo significativas en ningún caso las diferencias en la concentración de cobre a lo largo del día (Figura 4).

Por último, cabe decir que las cifras de zinc y de cobre no son significativamente distintas en ningún momento del día al determinarlas en condiciones basales o tras suprimir el ritmo del cortisol.

Discusión

Los resultados obtenidos apoyan la existencia ya descrita (3) de un ritmo circadiano de Zinc. En nuestro estudio los niveles máximos de Zinc se presentaron a las 8 h. y el mínimo a las 20 h. Sin embargo, no hemos encontrado en ningún caso variaciones en la cupremia a lo largo del día. Este hecho, unido a la controversia sobre este tema existente en la literatura y a la descrita influencia de la dieta en los niveles séricos de cobre, nos permite apoyar la opinión de que no existe un ritmo circadiano de este metal, al contrario de lo que sucede con el zinc.

Por otra parte al suprimir con dexametasona el ritmo del cortisol hemos querido valorar el efecto inmediato de éste sobre los niveles séricos de zinc y cobre dado que es conocido que en las terapias prolongadas con corticoides se deprime intensamente la zincemia. En estas condiciones el ritmo de zinc se altera a partir de las 12 h. estabilizándose el nivel de este metal y desapareciendo el mínimo observado en condiciones basales a las 20 ho-

ras. Existe, no obstante, un descenso normal entre las 8 h. y las 12 h. debido tal vez al tiempo de latencia en la acción de la dexametasona.

En relación al cobre, las cifras obtenidas a lo largo del día no presentan variación al suprimir el ritmo del cortisol con respecto a las condiciones normales.

No existen diferencias significativas en la zincemia ni en la cupremia al comparar las cifras obtenidas con el ritmo normal del cortisol y las obtenidas en el test de supresión con dexametasona. Estos datos nos permiten concluir que si bien el cortisol guarda relación con las variaciones diurnas de zinc sérico, sin embargo no afecta a los valores absolutos de la zincemia ni de la cupremia.

Bibliografía

1. **Burch RE, Hahn HKJ, Sullivan JF.** Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition. *Clin Chem* 1975; 21:501-505.
2. **Flynn A, Pories WJ, Strain WH, Hill OA, Fratianne RB.** Rapid serum-zinc depletion associated with corticosteroid therapy. *Lancet* 1971; 2:1169-1171.
3. **Lisfchitz MD, Henkin RI.** Circadian variation in copper and zinc in man. *J Appl Physiol* 1971; 31:88-91.
4. **Flynn A, Strain WH, Pories WJ, Hill OI.** Zinc deficiency with altered adrenocortical function and its relation to delayed healing. *Lancet* 1973; 1:789-791.
5. **Falchuck KH.** Effect of acute disease and ACTH on serum zinc proteins. *N Engl J Med* 1977; 296:1129-1134.
6. **Guillard O, Piriou A, Gombert J, Reiss D.** Diurnal variations of zinc, copper and magnesium in the serum of normal fasting adults. *Biomed Express* 1979; 31:193-194.