

Importancia fisiológica de los microminerales en el metabolismo óseo - Trace elements physiological relevance in bone metabolism

Unger, M. (1), Chiappe Barbará, M.A. (2)

(1) Docente Auxiliar, (2) MV. PhD. Profesora Titular Regular Fisiología Animal y Bioquímica Fisiológica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. Av. Chorroarín 280. (1427) Ciudad de Buenos Aires. Argentina. Fax 0054-11-4524-8456. E-mail mach@fvet.uba.ar

REDVET: 2008, Vol. IX, N° 10

Recibido 08.05.08 / Ref. provisional M003_REDNET / Revisado 23.08.06.08 /
Ref. definitiva 101008_101011_REDNET / Aceptado: 26.09.08 / Publicado: 15.10.08

Este artículo está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101008.html> y más concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101008/101011.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.
Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con REDVET® - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>

Resumen

Aunque presentes en pequeñas cantidades dentro del organismo, los oligoelementos son tan necesarios para el normal funcionamiento del organismo como los macro minerales. El calcio y el fósforo son los protagonistas en la mineralización del tejido óseo, pero la gran resistencia del mismo no se debe únicamente a su contenido en sales sino también a su trama proteica de estructura compleja. En medicina veterinaria los síndromes mejor definidos de carencias de micro minerales son los del cobre, el zinc y el yodo, todos ellos relacionados con el metabolismo óseo. Algunos de los signos característicos de estas carencias son: andar rígido, retardo en el crecimiento e hinchazón de las articulaciones de la rodilla y nudo. La importancia del cobre en la constitución de la matriz orgánica del hueso reside en que esta forma parte de la enzima lisina oxidasa, involucrada en la formación de puentes cruzados entre las fibras de colágeno de esta matriz. Por otro lado, el zinc también desempeña un papel fundamental al permitir la función osteoblástica, por ser constituyente de la enzima fosfatasa alcalina y de las colagenasas metaloproteinasas de la matriz (MMPs) necesarias para los procesos de desarrollo, modelado y remodelado óseo. Además en el caso de un exceso en su ingesta, puede causar una deficiencia secundaria de cobre ya que promueve la síntesis de la proteína metalotioneína, la cual liga al cobre interfiriendo con su normal

1

absorción. El yodo, al ser constituyente estructural de las hormonas tiroideas también tiene influencia directa sobre el metabolismo óseo.

El calcio y el fósforo son los principales componentes minerales del tejido óseo. Sin embargo para mantener el hueso la estabilidad de su estructura necesita niveles adecuados de cobre, zinc e iodo. Por lo tanto estos oligoelementos no deben ser olvidados tanto al formular raciones para animales en crecimiento o en producción como al establecer diagnósticos diferenciales de causas de patologías óseas en caballos y perros deportivos.

Palabras Claves: Oligoelementos | Metabolismo óseo | Cobre | Zinc

Abstract

Although present inside the body in small amounts, trace elements are as necessary as macro minerals for physiological functions. It is true that calcium and phosphorus are essential in bone mineralization. However bones great resistance is due not only to these elements but also to its complex protein weft. The best known syndromes of trace elements deficiencies, in veterinary, are those of copper, zinc and iodine, all of them involved in bone metabolism. Clinical manifestations of these deficiencies are a stiff gait, swelling of the hocks and knees, impaired growing and lameness, among others signs. The copper is an important constituent of the enzyme lysyl oxidasa, enzyme responsible for cross linkages of collagen, and for giving strength and stability to bones. Zinc is necessary for osteoblastic and alkaline phosphatase activity, and also for matrix metalloproteinases (MMPs) synthesis. As members of zinc- dependent proteolytic enzymes family, several of the MMPs are expressed at high levels in bones.

On the other hand when the absorptive duodenal cells are exposed to zinc dietary excess, they up regulate metallothionein, a metal binding ligand, which binds copper interfering with its normal absorption process. Iodine is a forming part of thyroid hormones, and also has a direct influence on bone metabolism.

Although calcium and phosphorus are the main components of bone tissue mineralization process, without the appropriate levels of copper and zinc, the bone as an organ lacks its structure stability.

In conclusion, trace elements should not be left aside when formulating a diet or when carrying out a differential diagnosis of pathologies related to bone metabolism.

Introducción

La importancia de los macro minerales en el desarrollo y metabolismo del tejido óseo esta fundamentada en que este se encuentra compuesto en un 65% por calcio y fósforo. Asimismo otros iones como el magnesio, sodio, potasio y carbonato también contribuyen, en una concentración menor, a su composición. El restante 30% está constituido por una matriz orgánica, cuyo principal componente es el colágeno de tipo I. Además de esta proteína, la matriz orgánica consta de *sustancia fundamental*: líquido extracelular, proteoglicanos (en especial condroitín sulfato y ácido hialurónico), glucoproteínas, sialoproteínas y lípidos.

La gran resistencia del tejido óseo no es debida solamente a su contenido en sales sino también a su compleja trama proteica que sirve de andamiaje para su arquitectura. Las sales de calcio, en su mayor parte organizadas como cristales de hidroxiapatita, le otorgan a los huesos gran resistencia a la compresión, mientras que las fibras de colágeno proporcionan la resistencia a la tensión. La firme integración entre estos dos componentes principales da lugar a una estructura que cumplirá funciones en el organismo tales como las de proteger a los órganos vitales (cerebro, órganos de la caja torácica y la médula ósea) y brindará así, gracias a su rigidez, el soporte estático al cuerpo además de la posibilidad de locomoción ⁽¹⁾.

El hueso como órgano es un elemento vivo que está en constante cambio, crecimiento y remodelación en respuesta a los esfuerzos biomecánicos que el organismo demanda. Recordando a Frost H. M., uno de los principales referentes en el estudio de la fisiología ósea, citamos sus dichos: *"La calidad ósea, aptitud biomecánica o resistencia del hueso no depende de su masa, sino de la calidad mecánica y la disposición arquitectónica del material calcificado. Estas propiedades están interrelacionadas y biomecánicamente controladas en todos los vertebrados con el fin de optimizar la resistencia del hueso como órgano"* (12, 13)

El análisis de la estructura y la resistencia de los huesos no se comprende si no se consideran dos hechos fundamentales:

1. Que el tejido óseo posee dos procesos formativo/destructivos, aparte del crecimiento en largo, que regulan la fisiología ósea:
 - *La modelación*, que constituye un agregado de material osteoblástico y/o una reabsorción osteoclástica, independientes uno del otro, que tienden en conjunto a alterar la geometría ósea (crecimiento en ancho) y cuyo balance global tiende a ser generalmente positivo. De hecho, este

mecanismo es el único que permite ganar masa ósea mineralizada "de novo".

- *La remodelación*, que consiste en la remoción osteoclástica de pequeñas cantidades de material mineralizado y su reposición osteoblástica total o parcial, en forma acoplada ("unidades multicelulares óseas", ó BMU's), en respuesta a la carga soportada y a las microfracturas que la misma provoca. El balance de masa es en el primer caso neutro, y en el segundo negativo. De hecho, el segundo caso de este proceso (remodelación en modo "desuso") es el único mecanismo conocido que permite perder masa ósea, y constituye la única causa etiopatogénica de todas las osteopenias y osteoporosis conocidas ⁽¹²⁾.

2. Que ambos mecanismos están gobernados por dos clases de sistemas regulatorios: el llamado "mecanostato óseo", que modula la modelación y la remodelación controlando la rigidez estructural mediante las modificaciones que induce en la arquitectura del hueso y los sistemas endocrino-metabólicos ⁽⁶⁾.

El hueso como reserva de minerales

El tejido óseo constituye la principal reserva de calcio, fosfatos, magnesio y sodio del organismo. Contiene el 99% del calcio total del cuerpo, el 90% de los fosfatos, 50% del magnesio y 33% del sodio. Asimismo el hueso contribuye de manera importante en la regulación del equilibrio ácido-base gracias a su alta concentración de fosfatos y carbonatos. Es decir que el esqueleto, además de ser el andamiaje sobre el que se soporta el cuerpo, es un órgano de reserva de vital importancia en la regulación del equilibrio mineral del medio interno ⁽¹⁴⁾.

Además de lo antedicho respecto de los macro minerales, es necesario tener en cuenta el papel que cumplen los microminerales, los que no siempre son considerados a la hora de entender la fisiología del hueso. El objetivo del presente trabajo es detallar la importancia de los oligoelementos en el metabolismo óseo.

Microminerales en el organismo

Aunque los microminerales u oligoelementos comprenden no más del 0,01% del peso de un organismo vivo, muchos de ellos resultan esenciales para el normal funcionamiento de los distintos sistemas. Un mineral traza es considerado esencial cuando su deficiencia conlleva a un impedimento en el desarrollo de determinada función biológica, o cuando induce disfunciones estructurales o fisiológicas acompañadas por cambios

bioquímicos específicos. Se habla de 15 microminerales considerados esenciales en la nutrición de los mamíferos: cobre, zinc, yodo, hierro, cobalto, flúor, cromo, arsénico, manganeso, molibdeno, níquel, selenio, silicio, vanadio y estaño ⁽³³⁾. Ellos actúan de maneras diversas como cofactores de enzimas o como componentes estructurales de estas; mantienen la estructura estérica de las proteínas y de los ácidos nucleicos; participan en interacciones iónicas que afectan la permeabilidad celular y actúan como catalizadores directos de algunas reacciones biológicas. Estas funciones son atribuidas generalmente a complejos de metaloenzimas o a enzimas activadas por iones metálicos ⁽²²⁾.

En medicina veterinaria los síndromes mejor definidos de carencias de micro minerales son los del yodo, el cobre y el zinc, todos ellos relacionados con el metabolismo óseo.

El **yodo** es el constituyente estructural de las hormonas tiroideas, las cuales tienen una influencia directa sobre el metabolismo óseo ^(31, 32). Los mecanismos íntimos de acción de las hormonas tiroideas sobre las células óseas no han sido hoy totalmente elucidados. Pero se conoce que ellas actúan directamente sobre los osteoblastos, quienes poseen receptores de membrana específicos para estimular la producción de Fosfatasa Alcalina ósea, de osteocalcina o BGP y del factor de crecimiento tipo insulina (IGF-1), mediador de la acción indirecta de la hormona de crecimiento ^(15, 24). Y asimismo pueden ellas estimular la producción por los osteoblastos y monocitos de interleuquinas (IL-1 y IL-6) que aumentan el reclutamiento, la diferenciación y activación de los osteoclastos ⁽²⁴⁾. Es así que la hipofunción tiroidea se manifiesta con trastornos en el desarrollo y crecimiento óseo ⁽²⁰⁾ pero también la hiperfunción tendrá un efecto tal vez más deletéreo aún, al aumentar el catabolismo de la trama proteica de colágeno óseo ^(8, 23). Las alteraciones de la estructura ósea en ambas disfunciones tiroideas son similares a los que se presentan en los tratamientos prolongados con corticoides, con pérdida del normal tramado trabecular y deterioro de la arquitectura del hueso ^(28, 37, 40).

Además otros oligoelementos como el selenio, el hierro y el zinc afectan directamente el metabolismo de la glándula tiroidea así como los niveles circulantes de hormonas ^(17, 41).

Respecto de la importancia del **cobre**, este elemento integra por lo menos 16 metaloproteínas esenciales en los mamíferos, incluyendo la citocromo oxidasa, monoamino oxidasa, lisina oxidasa, tirosinasa y ceruloplasmina. Participa así mismo en la síntesis de prostaglandinas. La mayoría de las enzimas que contienen cobre poseen como función principal la de participar en la formación de tejidos conectivos, la formación del hueso y su mineralización, en el funcionamiento del sistema nervioso y en la hematopoyesis ⁽¹⁸⁾. El hígado funciona como principal tejido de reserva de cobre del organismo ⁽⁶⁾. El 90% del cobre plasmático se encuentra unido a

una α_2 -globulina: la ceruloplasmina. El resto se encuentra unido a la albúmina y una porción menor está combinada con aminoácidos. Los valores de cobre plasmático considerados normales en el bovino van de 70 a 150 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ⁽³³⁾. Sin embargo es muy común en nuestro país observar valores inferiores a este límite mínimo en animales que no presentan aún síntomas clínicos -etapa subclínica- pero si manifiestan un deterioro significativo de los parámetros productivos. En los equinos, los valores normales de cobre plasmáticos, van de 115 a 183 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ⁽²⁾ con algunas variaciones según la edad de los animales.

En individuos con deficiencias de cobre pueden ponerse de manifiesto trastornos a nivel del metabolismo óseo, como la desmineralización, al encontrarse alterada la síntesis normal del colágeno óseo, y a nivel de la hematopoyesis. La explicación del último fenómeno es la siguiente: la proteína transportadora del cobre, la ceruloplasmina, tiene actividad de ferroxidasa. En los animales con deficiencia de cobre habrá una menor actividad de ferroxidasa, por lo cual si bien las células de la mucosa del duodeno podrán incorporar el hierro proveniente de la dieta, éste no se combinará con su proteína transportadora, la transferrina (una β -globulina) ya que debe estar en su forma oxidada para ser aceptado por esta ⁽¹⁸⁾. La transferrina es la encargada de llevar el hierro en el plasma sanguíneo en una unión laxa que permite su liberación en los diferentes tejidos del organismo, los cuales lo utilizan para reserva o metabolismo, entre ellos en la médula ósea para la síntesis de hemoglobina. Así es que se observa en muchos casos de deficiencia de cobre una anemia hipocrómica microcítica secundaria ⁽¹⁸⁾. Algunos signos observados en animales con carencia de cobre son: andar rígido, paresia de los miembros traseros, cojera, retardo en el crecimiento, emanciación progresiva, diarrea, pérdida del color del manto en bovinos y pelaje de aspecto lanoso ⁽³⁸⁾. Al igual que con el zinc, los valores plasmáticos no pueden tomarse como único parámetro a la hora de realizar un diagnóstico de deficiencia de cobre. Estos valores tienden a aumentar en casos de estrés crónico e infecciones como resultado de un aumento en la síntesis de ceruloplasmina ⁽³⁴⁾. Será pertinente entonces realizar conjuntamente un análisis de los niveles de cobre hepáticos por biopsia, en caso de ser posible o las concentraciones en pelo.

El **zinc** se encuentra formando parte de numerosas metaloenzimas, entre otras: anhidrasa carbónica, carboxipeptidasa pancreática, alcohol deshidrogenasa hepática, fosfatasa alcalina, triptofano desmolasa y deshidrogenasas del malato, lactato y glutamato.

Entre las enzimas proteolíticas dependientes de zinc se incluye la familia de las colagenasas metaloproteinasas de la matriz (MMPs) ⁽¹⁹⁾. Muchas de ellas se expresan en niveles elevados en el hueso y cartílago de los mamíferos en general cumpliendo funciones en la osificación endocondreal durante el desarrollo embrionario ^(21, 36).y en los procesos de modelado y remodelado

óseo en la vida postnatal ⁽³⁵⁾. Las alteraciones conformacionales de estas metaloproteinasas de la matriz son el origen de muchos desordenes esqueléticos relacionados con el desarrollo y remodelado óseo, como la osteocondrosis ⁽⁴⁰⁾, y son también la base de procesos de osteoartritis en la edad adulta ⁽³⁵⁾. También interviene como un cofactor, de manera no específica, catalizando la actividad de otras enzimas: aldolasas, deshidrogenadas, fosforilasas y peptidasas ⁽²⁶⁾. Se encuentra presente en el ADN y ARN y participa en la síntesis y degradación de hidratos de carbono, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos ⁽¹⁸⁾.

Algunos de los signos asociados con una deficiencia de zinc son: andar rígido, hinchazón en las articulaciones de la rodilla y del nudo, acumulación de fluido en el tejido subcutáneo, paraqueratosis en la piel, aumento en los tiempos de cicatrización de las heridas, reducción del tamaño del timo y defectos en la inmunidad mediada por células. En bovinos se observa paraqueratosis del epitelio ruminal, subfertilidad, retardo en el crecimiento testicular y pododermatitis en el ganado lechero ⁽³³⁾. Estados de estrés o de enfermedad pueden provocar descensos en los niveles plasmáticos de zinc ⁽³³⁾. Determinar una deficiencia del mismo no es fácil ya que los resultados de laboratorio pueden ser variables. Tanto con el zinc como con otros minerales traza el concepto a tener en cuenta es que más que un bajo valor plasmático, es la depleción celular lo que explica los síntomas asociados a una deficiencia, ya que es en las células donde el elemento en cuestión es combinado con proteínas o pasa a formar parte de enzimas ⁽²⁹⁾. El mejor método es entonces medir tanto los valores de zinc presentes en suero, como en orina y en el pelo, y poner estos valores en relación con la historia completa del caso y los signos presentes en el animal.

Es de destacar el hecho que tanto el exceso como el déficit de zinc producen alteraciones sobre el metabolismo óseo que serán más manifiestas durante el periodo de crecimiento ⁽⁵⁾. El exceso de zinc provoca una deficiencia secundaria de calcio caracterizada por el aumento de actividad paratiroidea y además interfiere en la absorción intestinal del cobre ^(3,7). Y el déficit de zinc alterará la síntesis de la enzima fosfatasa alcalina y de su isoenzima ósea así como de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) relacionadas con el metabolismo óseo, ya que ambos grupos de proteínas tienen al zinc como constituyente de sus moléculas ⁽¹⁹⁾.

Interferencias en la disponibilidad de los minerales traza

Las deficiencias de micro minerales pueden tratarse de un problema primario o secundario. En el caso de una deficiencia primaria hay un nivel reducido del mineral en cuestión en la dieta suministrada, en relación a los requerimientos nutricionales del animal. Por lo contrario, en una carencia secundaria los niveles aportados por la dieta son adecuados pero el desbalance o exceso de otros elementos en la ración induce a una menor

absorción del mineral en el tracto digestivo o una disminución en su capacidad de utilización dentro del organismo.

En el caso de los rumiantes es conocida la interacción del molibdeno y de los sulfatos en el aprovechamiento del cobre dietario. Ya en 1938 Ferguson y colaboradores ⁽¹⁰⁾ demostraron la asociación entre la carencia de cobre y el exceso molibdeno en la ingesta revelando la importancia de las interrelaciones metabólicas entre estos dos oligoelementos y del equilibrio entre los nutrientes minerales. Una relación cobre: molibdeno de 2:1 en el alimento es considerada normal ⁽³³⁾. Niveles mayores de molibdeno tienden a formar complejos insolubles con el cobre a nivel del retículo-rumen que impiden su absorción ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, niveles adecuados de molibdeno son necesarios para la síntesis de la enzima flavoproteína xantina oxidasa ⁽¹⁰⁾. Generalmente los suelos alcalinos inducen una mayor biodisponibilidad de algunos elementos como el molibdeno y el selenio. Por lo contrario, en suelos con bajo pH la disponibilidad de selenio suele disminuir mientras que aumenta la de cobre ⁽²⁶⁾. El exceso de sulfatos en la comida o el agua exacerban el problema de molibdenosis. El molibdeno y los sulfatos forman un complejo con el cobre: el tiomolibdato de cobre. Si bien una parte del mismo puede ser absorbido, este no puede ser utilizado por el organismo, por lo que es excretado a través del riñón. Además, los sulfatos independientemente del molibdeno también reducen la disponibilidad del cobre al formar con él un complejo de sulfato de cobre que dificulta su absorción. En este sentido es importante recordar que el agua suministrada suele ser en muchos casos la fuente de un exceso de sulfatos ⁽³³⁾. Es muy común esta situación en los campos vecinos a plantaciones de arándanos.

La cantidad de azufre en el rumen también está relacionada con la cantidad de proteína de la dieta y su solubilidad. Durante los periodos de crecimiento rápido de las pasturas tanto los niveles de proteína como la solubilidad de esta son altos, disminuyendo la disponibilidad del cobre ⁽³⁴⁾. En este sentido es interesante destacar que las fertilizaciones con nitrógeno pueden resultar agravantes de la carencia de cobre al aumentar la tasa de crecimiento del forraje, diluyendo aun más los nutrientes en los tejidos de la planta. La prevalencia de problemas asociados a la deficiencia de cobre se hace más evidente en el verano, cuando el rápido crecimiento del forraje y los altos contenidos de proteína soluble de las plantas inmaduras producen un aumento en el contenido de azufre dentro del rumen, ligando el cobre y disminuyendo su disponibilidad ⁽³⁹⁾. En las pasturas inmaduras el cobre se encuentra menos disponible que en forrajes oreados cortados en la misma etapa de madurez. A su vez, a medida que madura la planta el contenido en minerales traza, en especial de cobre y zinc, va disminuyendo gradualmente ⁽³⁴⁾.

Grandes cantidades de hierro durante largos periodos también intervienen en el aprovechamiento del cobre. Por otra parte también influyen en su

disponibilidad los niveles de calcio, zinc, fitatos, mercurio, cadmio y la forma química en la que se encuentra el cobre presente en la ración ⁽³³⁾.

Es de destacar que al igual que lo que ocurre en la absorción intestinal de otros minerales, el cobre absorbido representa en general menos del 30% del ingerido ⁽²¹⁾.

La absorción del zinc proveniente de la dieta se realiza principalmente a nivel del intestino delgado. En muchos casos la deficiencia de zinc puede ser atribuida a una dieta con alto contenido en fitatos, derivados del ácido fítico presentes en la cáscara de muchos cereales. Los fitatos forman un complejo con el zinc a nivel de la luz del intestino impidiendo la normal absorción del mismo.

También han sido descritas interferencias con el metabolismo del zinc al encontrarse en la dieta contenidos elevados fundamentalmente de calcio, cobre, hierro y secundariamente de molibdeno y cadmio ⁽³⁴⁾.

Al realizar estimaciones de los requerimientos mínimos o de los niveles de tolerancia máximos para los minerales traza deben tenerse en cuenta también cuáles son los otros elementos que afectarán su absorción, retención y metabolismo. Así mismo, deberá ser considerado el destino de los animales para determinar los requerimientos: estos variarán entre los animales en crecimiento, mantenimiento, producción, reproducción, etc.

Incidencia del cobre en metabolismo del hueso

Como ya fue mencionado, la correcta constitución de la matriz orgánica del hueso tiene un papel tan importante como el depósito de sales en la estructura, resistencia y estabilidad del hueso como órgano, siendo el componente principal de esta matriz orgánica el colágeno. Este es sintetizado como un precursor, el procolágeno, en el retículo endoplásmico rugoso de los osteoblastos, uno de los tipos celulares con gran actividad metabólica propios del hueso. Luego de abandonar la célula por exocitosis, el precursor sufre algunas modificaciones pasando a constituir colágeno de tipo 1. El mismo es rico en los aminoácidos lisina, prolina e hidroxiprolina. La concentración de este último es utilizada como marcador bioquímico de resorción ósea ^(2, 3). En el espacio extracelular el colágeno sufrirá procesos de polimerización por los cuales varias moléculas quedarán orientadas en la misma dirección uniéndose por aposición y por formación de enlaces cruzados entre ellas. Estos haces de moléculas de colágeno unidas entre sí forman las *microfibrillas de colágeno*, que a su vez se combinarán, intercambiando nuevamente uniones cruzadas, para constituir *fibras de colágeno*. Los espacios existentes tanto entre las fibras como entre las microfibrillas de colágeno serán ocupados por las sales de calcio durante la mineralización del osteoide. En este sentido, tanto el colágeno como los proteoglicanos asociados y otras proteínas presentes, la osteocalcina y la

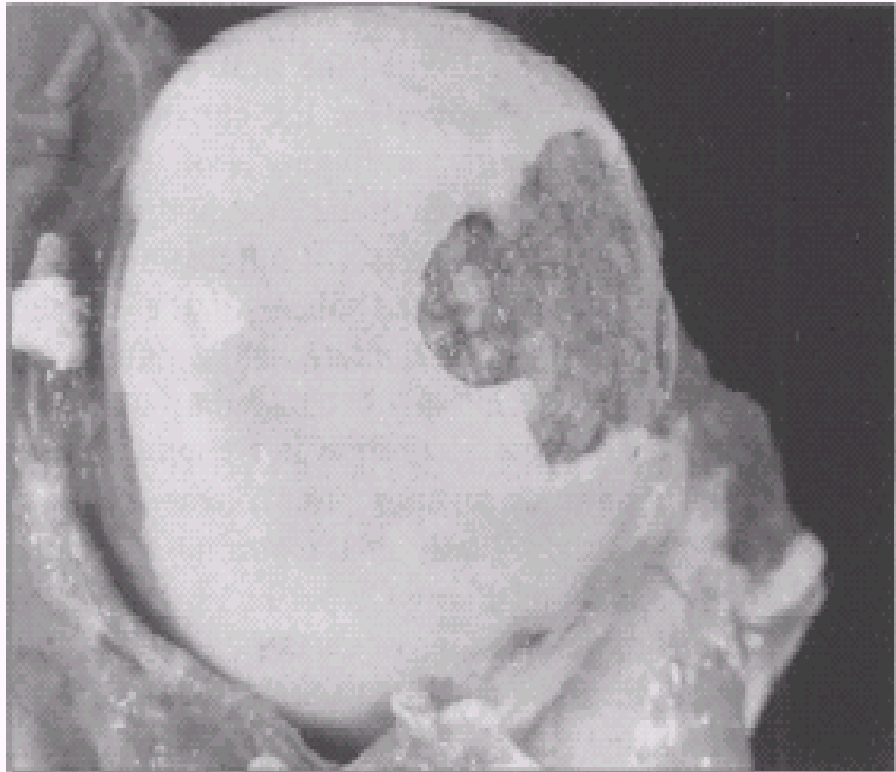
osteonectina, contribuirán con el proceso de cristalización de la hidroxiapatita. A partir de estos focos de mineralización el proceso continuará hasta quedar conformada la compleja trama que dará una estructura estable, flexible y resistente al hueso. Así como el nivel sérico de hidroxiprolina es utilizado como marcador óseo de resorción, la osteocalcina o BGP es usada como marcador bioquímico de formación ósea⁽⁴⁾.

El cobre juega un rol esencial en todo este mecanismo al formar parte dentro de la constitución de la enzima *lisina oxidasa*. Esta enzima es la encargada de formar los puentes cruzados entre las fibras de colágeno de la matriz ósea. Sin la presencia de estos enlaces el tejido óseo perdería gran parte de su fortaleza y estabilidad. Además, el cobre es un elemento esencial para la normal producción de colágeno y elastina en el cartílago, osteoide, ligamentos, tendones y paredes vasculares⁽²⁵⁾. Se ha comprobado también que el cobre combinado con la ceruloplasmina del plasma tiene un efecto positivo sobre la síntesis de la enzima lisina oxidasa⁽²⁶⁾. Una deficiencia de cobre provocará una caída en la actividad de esta enzima con un consiguiente defecto en la maduración del colágeno y la elastina. Esto traerá por un lado problemas a nivel del sistema vascular y por otro lado conllevará a trauma y necrosis en el cartílago articular y el hueso subcondral subyacente. Este último tipo de lesiones son conocidas como *osteocondrosis*, causadas aparentemente por el daño que ocasiona el peso del animal sobre el cartílago y el hueso de rápido crecimiento pero con una deficiente constitución estructural⁽²⁵⁾. También se atribuye a una carencia de cobre otros tipos de *enfermedades ortopédicas del desarrollo (DOD)*, tanto en equinos como en bovinos⁽²⁶⁾.

Las lesiones comúnmente asociadas con carencia de cobre en el sistema músculo-esquelético son: lesiones degenerativas en las grandes articulaciones (especialmente las articulaciones sacro-ilíaca, fémoro-tibio-rotuliana, escápulo-humeral y húmero-radio-ulnar); adelgazamiento de las placas de cartílago articular; desprendimiento de partes del cartílago de la cavidad acetabular y de la cabeza del fémur, dejando al descubierto el hueso subyacente (ver fig. 1); focos necróticos del hueso subcondral y colapso de la estructura ósea; daños en los tejidos blandos asociados con las articulaciones, con desgarramiento o ruptura de algunos ligamentos articulares, cápsula articular y tendones. También se comprobó en algunos casos un proceso defectuoso de osificación endocondral, defectos en la mineralización del molde de cartílago, producción deficiente de osteoide en la esponjosa primaria y actividad mínima o inexistente de los osteoblastos en las espículas óseas de las regiones de hueso trabecular metafisario. En las regiones de cartílago no osificado, con fibrosis y necrosis en algunos casos, tampoco se detecta actividad alguna de la médula ósea⁽³⁸⁾.

FIGURA 1. Cabeza del fémur con desprendimiento de grandes parches de cartílago articular, dejando el hueso subyacente al descubierto ⁽²⁴⁾

FIGURE 1. Femoral head with large patches of articular cartilage peeled off the underlying bone



En algunas situaciones se presentan fracturas espontáneas, pero los huesos fracturados son casi normales en el aspecto y grosor de la caña. En los potrillos nacidos de madres con carencia crónica de cobre son clásicos los síntomas de deformaciones de los miembros con marcada curvatura de los miembros anteriores. En los animales jóvenes se observa falla de la deposición ósea sobre el cartílago de crecimiento que se manifiesta con epífisis amplias similares a las que se presentan en la deficiencia de vitamina C, el hueso compacto se presenta en láminas delgadas y las trabéculas óseas con deficiente conectividad por deficiencia de la enzima lisina cobre oxidasa ^(7, 25). En los animales adultos, en cambio, es más característica la alteración en la conectividad trabecular ^(22, 33).

Interacción del zinc con el cobre y su importancia en el hueso

Los metabolismos del zinc y del cobre tienen una compleja interrelación ⁽²⁶⁾ que está mediada por la proteína intracelular ligadora de metales: *metalotioneína*. Esta proteína, presente en varios órganos incluyendo mucosa intestinal, hígado, riñón, páncreas y bazo, no solo resulta esencial en el metabolismo del cobre y el zinc, sino que también juega un importante rol en la detoxificación de los metales pesados ⁽¹¹⁾. Es común que se atribuya una deficiencia de cobre secundaria a un exceso en la ingesta de zinc. En parte esto puede ser explicado por el siguiente mecanismo: el exceso de zinc dietario induce la síntesis de la metalotioneína. Esta liga ambos minerales traza en la mucosa intestinal pero con una afinidad mucho mayor por el cobre. Este último resulta así "secuestrado" siendo impedida su normal absorción ⁽¹⁸⁾. El aumento de

suministro de cobre por vía oral resulta inefectivo para la restauración del balance cobre-zinc en presencia de altos niveles de zinc, ya que la producción de metalotioneína continuará siendo inducida, interceptando esta al cobre e interfiriendo con su absorción ⁽⁷⁾. Esta interacción indirecta entre el zinc y el cobre se da tanto en los animales como en el ser humano. El diagnóstico de una deficiencia de cobre inducida por zinc puede ser confirmado por los bajos valores de cobre y ceruloplasmina en sangre junto con altos valores de zinc ⁽¹⁸⁾.

Además de esta relación con el cobre, el zinc interviene de forma independiente en el metabolismo del hueso. Este micro mineral resulta necesario para la normal actividad osteoblástica, para la síntesis de colágeno y para la actividad de la fosfatasa alcalina ⁽³⁰⁾. Esta enzima es secretada por los osteoblastos y se le asigna un papel en el comienzo de la deposición de minerales (especialmente sales de fosfato) entre las fibras de colágeno de la matriz orgánica del hueso. Los niveles séricos de la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina son generalmente utilizados como un índice del grado de actividad metabólica del tejido óseo.

Es de destacar que frente a un déficit de zinc, la actividad de la fosfatasa alcalina se encontrará disminuida y los marcadores óseos de resorción y de formación se presentarán en niveles subnormales ^(30, 33). Esta situación carencial se evidencia con más facilidad en los animales jóvenes en los cuales, a raíz del crecimiento óseo acelerado, lo normal es que presenten niveles de marcadores óseos altos respecto del adulto.

En cambio, con los excesos de zinc, como ya se mencionó anteriormente, se produce interferencia en la absorción intestinal del cobre, así como de calcio y magnesio, y se observa un aumento de los marcadores óseos especialmente los de resorción ^(5, 29).

Estudios sobre la deficiencia de zinc realizados en ratas revelaron un estrechamiento de las epífisis óseas a aproximadamente la mitad de su tamaño normal. También se notó una reducción de la actividad proliferativa de las células del cartílago y un descenso en la actividad osteoblástica en la placa metafisaria ⁽³⁰⁾.

Valores estimativos de inclusión en la dieta son detallados en las siguientes tablas:

TABLA 1.- Límites mínimos y máximos de micro minerales recomendados en bovinos*

	mg/kg de materia seca en el total de la ración)⁽²²⁾			
	Bovinos de carne		Bovinos de leche	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
Cobre	10	100	10	100
Zinc	50	500	50	500
Hierro	30	400	100	400
Manganeso	25	850	25	850
Cobalto	0,1	10	0,1	10
Yodo	0,6	20	0,6	20
Azufre	1000	3000	2000	6000
Selenio	0,1	5	0,1	5

*Nutrition Council of the Canadian Feed Industry Association (CFIA)

TABLA 2 Requerimientos minerales en equinos (MS) NRC 1989
Concentración en la dieta final (mg/kg)⁽⁹⁾

	Equinos en mantenimiento	Yeguas preñadas y lactantes	Equinos en crecimiento	Equinos en entrenamiento	Niveles máximos tolerables
Cobre	10	10	10	10	800
Zinc	40	40	40	40	300
Sodio (%)	0,1	0,1	0,1	0,3	3
Azufre (%)	0,15	0,15	0,15	0,15	1,25
Hierro	40	50	50	40	1000
Manganeso	40	40	40	40	1000
Selenio	0,1	0,1	0,1	0,1	2
Yodo	0,1 - 0,6	0,1 - 0,6	0,1 - 0,6	0,1 - 0,6	5
Cobalto	0,1	0,1	0,1	0,1	10

Conclusión

Aunque presentes en pequeñas cantidades, los oligoelementos son tan necesarios para el normal funcionamiento del organismo como los macro minerales. El calcio y el fósforo son los protagonistas en la mineralización del tejido óseo, pero sin los niveles adecuados de yodo, cobre y zinc, el hueso carece de estabilidad en su estructura. Es por ello que estos elementos no deben dejarse a un lado a la hora de formular una dieta o de realizar un diagnóstico diferencial de las enfermedades relacionadas con el metabolismo del hueso, ya sea este considerado como órgano de sostén o como reservorio de minerales para el medio interno. Es de destacar la íntima relación entre las enfermedades metabólicas de la producción y los inadecuados balances minerales entre los órganos de reserva y el medio interno.

Al suplementar con minerales a los distintos tipos de animales dedicados a la producción o a prácticas deportivas será importante tener en cuenta, tanto las actividades a las que se destinan, como la etapa productiva o reproductiva así como su entorno, características del suelo y del agua de bebida, junto también a las características particulares de cada animal.

Se recomienda realizar estudios del status mineral de macro y micro minerales en las hembras gestantes durante el último tercio de la gestación, ya que las deficiencias y desbalances minerales se transfieren a la progenie. Así como también se aconseja un muestreo de estos elementos, en sangre y orina, al destete y al año- año y medio de vida en los caballos deportivos y en las etapas pre y post parto en aquellas especies productoras de leche.

Bibliografía

1. Best y Taylor, "Bases Fisiológicas de la Práctica Médica", Editorial Panamericana, 13ª edición, Capítulo 40.
2. Chiappe, M.A., González, G., Capaul, E. La hidroxiprolina en perfiles bioquímicos óseos de potrillos Pura Sangre de Carrera, normales y patológicos. *Revista de la Sociedad de Medicina Veterinaria Argentina*, 1986, vol 67, p. 164-172
3. Chiappe, M.A., González, G., Capaul, E. La hidroxiprolina en perfiles bioquímicos de potrillos Pura Sangre de Carrera II. Nuevas correlaciones. *Veterinaria Argentina*, 1987, vol 40, p. 124-126
4. Chiappe, A., Gonzalez, G., Fradinger, E., Iorio, G., Ferretti, J.L., Zanchetta, J. Influence of age and sex in the serum Osteocalcin (BGP) levels of Thoroughbred horses. *Archives of Physiology and Biochemistry, Belgium*, 1999, vol 107, p. 50-54
5. Chiappe, M.A., González, G., Capaul, E. Niveles de zinc, hidroxiprolina y calcio sérico y depuración instantánea de calcio

- urinario en Pura Sangre de Carrera de distintas edades. *Revista de la Sociedad de Medicina Veterinaria Argentina*, 1994, vol. 75, p. 26-28
6. Chiappe Barbará M.A. Mecanismos reguladores de la biología ósea, su importancia en la patogénesis de las osteopatías fragilizantes. *Revista de la Sociedad de Medicina Veterinaria Argentina*, 2004, vol 85, p. 8-15
 7. Cymbaluk, N.F., Christensen, D. A. Copper, Zinc and Manganese concentrations in equine, liver, kidney and plasma. *Can Vet*, 1986, vol J 27, p. 206-210
 8. Eriksen, E.F., Mosekilde, L., Melsen, F. Trabecular bone remodeling and bone balance in hyperthyroidism. *Bone* 1985, vol. 14, p. 421-427.
 9. FCV-UBA, Guía de Tablas de Nutrición Animal, 2006
 10. Ferguson, W. S., Lewis, A. H., Watson, S. J. Action of molybdenum in nutrition of milking cattle. *Nature*, 1938, vol 141, p.553
 11. Forman, W. B., Sheehan, D., Cappelli, S., Coffman, B. Zinc abuse-- an unsuspected cause of sideroblastic anemia, *West J Med*, 1990, vol 152(2), p. 190-192
 12. Frost H.M. The mechanostat: a proposed pathogenetic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* , 1987, vol 2, p. 73-86
 13. Frost H.M. Introduction to a new skeletal physiology. I: Bone and bones. *The Pajaro Group, Pueblo (Co)*, 1995
 14. Greenspan, S.L., Greenspan, F.S. Effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann. Intern. M.*, 1999, vol. 81, pp. 750-758.
 15. Guyton, A.H. Tratado de fisiología Médica, Editorial Interamericana. Edición 9ª, 1997
 16. Hess S.Y., Zimmermann M.B. Micronutrient deficiencies effect on iodine nutrition and thyroid metabolism. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 2004, vol. 74, p. 103-115.
 17. Irving J. A., Mattman, A., Lockitch, G., Farrel, K., Wadsworth, L. D. Element of caution: a case of reversible cytopenias associated with excessive zinc supplementation. *CMAJ*, 2003, vol 169, p. 129-131
 18. Krane, S. M., Inada, M. Matrix metalloproteinases and bone Review. *Bone*, 2008, vol 43, p. 7-18
 19. Lucidarme, N., Ruiz, J.C., Czernichow, P., Leger, J. Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Grave's disease. *J. Pediatr.* 2000, vol. 15, p. 56-62.
 20. Inada, M., Wang, Y., Byrne, M.H., Rahman, M.U., Miyaura, C., López-Otín C. Critical roles for collagenase-3 (Mmp13) in development of growth plate cartilage and in endochondral ossification. *Proc. Natl. Acad. Sci. Development*, 2004, vol.131, p. 5883-5895
 21. Martin, D.W., Siegel, R.C., Smith, L.H. Trace Elements. Medical Staff Conference. University of San Francisco. *West J Med*, 1978, vol 128, p. 223-227

22. Moro, S., Weber, G., Marenzi, K., Signorini, E., Rovelli, R., Proverbio, M.C. Longitudinal changes of bone density and bone resorption in hyperthyroid girls during treatment. *J. Bone Miner. Res.* 1999, vol. 72, p. 1971–1977.
23. Mosekilde, L., Eriksen, E.F. Charles, P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol. Metab. Clin North*, 1990, vol. 130, p. 35–63.
24. Okumura, M., Asano, M., Tagami, M., Tsukiyama, K., Fujinaga, T. Serum copper and ceruloplasmin activity at the early growing stage in foals. *Can J Vet Res*, 1998, vol 62, p. 122–126
25. Palacios C. The Role of Nutrients in Bone Health, from A to Z. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2006, vol 46, p. 621-628
26. 27. Pechova A., Dvorak R. (b): Microelements in colostrum and blood of cows and their calves during colostrum nutrition. *Acta Veterinaria Brno*, 2004, vol. 73, p. 421–429.
27. 28. Pechova A., Pavlata L., Dvorak R., Podhorsky A., Lubojacka V., Drastich P. T3 and T4 concentrations in dairy cows in relation to selected parameters of iodine metabolism and supply. In: The effect of herd health of cattle, sheep and goat on production efficiency. The 5th Middle-European Buiatrics Congress, 2004, June 2–5, Pavlata L.
28. 29. Prasad, A. S. Another look at zinc, *British Med.*, 1981, J. Vol 282, p. 1098-1099
29. Prasad, A.S., Oberleas, D. Wolf, P., Horowitz, J.P., Collins, R. Vazquez, J.M. Studies on Zinc Deficiency: Changes in Trace Elements and Enzyme Activities in Tissues of Zinc-deficient Rats. *J Clin Invest*, 1967, vol. 46, p. 549–557
30. 31. Ribot, C., Pouilles, J.M., Trémollières, F. Osteoporose et hormones thyroïdiennes. *Rev Rhum.* 2001, vol. 68, p.722-6
31. Ribot, C., Trémollières, F., Pouilles, J.M., Louvet, J.P. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol.* 1990, vol. 33, 143-153.
32. Smart, M.E., Gudmundson, J., Christensen, D. A. Trace Mineral Deficiencies in Cattle: A Review. *Can Vet J*, 1981, vol. 22, p. 372–376
33. Smart, M.E., Gudmundson, J., Brockman, R.P., Cymbaluk, N., Doige, C. Copper Deficiency in Calves in Northcentral Manitoba. *Can Vet J*, 1980, vol 21, p. 349–352
34. Stähle-Bäckdahl, M., Sandstedt, B., Bruce, K., Lindahl, A., Jimenez, M.G., Vega, J.A. Collagenase-3 (MMP-13) is expressed during human fetal ossification and re-expressed in postnatal bone remodeling and in rheumatoid arthritis, *Lab. Inv.*, 1997, vol. 76, p. 717–728
35. Stickens, D., Behonick¹, D. J., Ortega¹ N., Heyer, B., Hartenstein, B., Yu, Y., Fosang³, A. J., Schorpp-Kistner, M., Angel, P., Werb, Z. Altered endochondral bone development in matrix metalloproteinase 13-deficient mice. *Development*, 2004, vol.131, n°23, p. 5883-5895.
36. Uzzan, B., Campos, J., Cucherat, M., Nony, P., Boissel, J.P., Perret, G.Y. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid

- hormone : a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, vol. **6**, p. 4278–4289.
37. Woodbury, M. R, Feist, M. S., Clarck, E.G., Haigh, J.C. Osteochondrosis and epiphyseal bone abnormalities associated with copper deficiency in bison calves. *Can Vet J*, 1999, vol 40, p. 878–880 www.iqb.es/diccio/f/fi.htm
- 38.** Zhao, W., Byrne, M.H., Boyce B.F., Krane, S.M. Bone resorption induced by parathyroid hormone is strikingly diminished in collagenase-resistant mutant mice, *J. Clin. Invest*, 1999, vol. 103, p. 517–524.
39. Zimmermann M.B., Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid*, 2002, vol. 12, p. 867–878.