

Niveles Séricos de Cinc y de Vitamina A en pacientes con Cáncer

¹Oscar M. Alarcón-Corredor., ²M. Ramírez de Fernández, ²Iraima D'Jésus A, ²YL Guerrero, ¹M. Burguera, ²ML DiBernardo, ²Angel O Alarcón-Silva.

¹Facultad de Ciencias (Instituto Andino-Venezolano de Investigación Química). ²Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

RESUMEN

Los estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales asocian los bajos niveles dietéticos y/o séricos de diversos antioxidantes y vitaminas con la incidencia elevada de ciertos tipos de cáncer. El presente estudio investiga el efecto del cáncer sobre la concentración sérica del cinc (Zn) y de la vitamina A (VA). Por esta razón, los niveles de Zn y de VA se determinaron en las muestras de suero de 90 pacientes con diferentes tipos de cáncer (42 de mama, 16 de tracto gastrointestinal, 16 genitourinarios, 8 de piel y 8 en otros sitios) y se compararon con los de 110 personas sanas agrupadas por género e índice de masa corporal (IMC). Las concentraciones de Zn y de VA fueron menores ($p < 0.05$) en los cancerosos. El género, el estado nutricional y el tratamiento no influyen en los niveles séricos de estos micronutrientes. El Zn disminuye significativamente ($p < 0.05$) en los carcinomas del tracto digestivo y de próstata mientras que la vitamina A disminuye ($p < 0.05$) en los carcinomas digestivos. Estos resultados sugieren que la disminución del Zn y de VA en el suero es un signo general de cáncer y la posibilidad de la existencia de una carencia de estos micronutrientes, que deberá ser investigadas en estudios futuros. Por consiguiente, las estrategias para el mejoramiento del estado nutricional del Zn y de la VA, y de otros micronutrientes, mejorarán la calidad de vida de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE

Cáncer, cinc, vitamina A, antioxidantes.

ABSTRACT

SERUM ZINC AND VITAMIN A LEVELS IN PATIENTS WITH CANCER.

Epidemiological, clinical and research studies have associated low dietary and/or plasma level of several antioxidants and vitamins with higher incidences of

certain cancers. The present study was undertaken to investigate the effect of cancer on serum concentration of zinc and vitamin A. Thus, the concentrations of zinc (Zn) and vitamin A (VA) in serum samples obtained from 90 patients with cancer affecting different sites (42 breast, 16 gastrointestinal tract, 16 genitourinary, 8 skin and 8 other sites) were compared with those of 110 healthy subjects who were matched for gender and body mass index (BMI). Mean levels of zinc and vitamin A were significantly lower ($p < 0.05$) in patients with cancer. The gender, nutritional state, and previous treatment of cancerous process did not influence serum levels of these micronutrients. Serum Zn decreased significantly ($p < 0.05$) in patients with gastrointestinal and prostate carcinomas while serum VA decreased significantly ($p < 0.05$) in patients with gastrointestinal cancer. These results suggest that decreased serum Zn and VA is a general sign of cancer in man and the possibility of a conditioned deficiency of these micronutrients that will be investigated in future research. Thus, the use of strategies to improve nutritional status of Zn and VA, and other micronutrients, can lead to better quality of life for these patients.

KEY WORDS

Cancer, serum zinc, serum vitamin A, antioxidants

INTRODUCCIÓN

El organismo está continuamente expuesto a múltiples sustancias oxidantes que pueden ejercer sus efectos tóxicos a través de la generación de especies de oxígeno activado. Los radicales libres de oxígeno son átomos o moléculas de oxígeno (O_2^- y $O_2^{\cdot-}$) e hidrógeno (OH), donde los radicales O_2 en su capa periférica contienen uno o más electrones no apareados, por cuyo motivo son muy inestables y altamente reactivos (Halliwell, 1991). Las especies reactivas de oxígeno pueden dañar el ADN, las proteínas, los hidratos de carbono y los lípidos. Evidencias muy fuertes

demuestran que estos radicales libres juegan un papel muy significativo en la iniciación y promoción de la carcinogénesis (Guyton y Kensler, 1993; Farber et al., 1990). Estas reacciones potencialmente dañinas son controladas en parte por los antioxidantes que eliminan los prooxidantes y depuran los radicales libres (Diplock, 1991) por diversos mecanismos, entre los cuales destacan los catalizados por la superóxido dismutasa, que elimina radicales superóxido, y las catalasas y la glutatión peroxidasa, que eliminan peróxidos de hidrógeno y peróxidos de lípidos (Halliwell et al., 1992). Entre los antioxidantes encontramos diversos carotenoides (Burgaz et al., 1996), la vitamina A (VA) (Becker et al., 1994), el ácido úrico (Ames et al., 1981) y el cinc (Zn) (Powell, 2000).

El Zn está íntimamente relacionado con los procesos de crecimiento y diferenciación celular, por esta razón el organismo en crecimiento es especialmente vulnerable a los efectos adversos determinados por su ingreso inadecuado. De una manera similar, las células con una alta tasa de recambio metabólico, especialmente las del sistema inmune y gastrointestinal, son muy vulnerables a la carencia de cinc (Hambidge y Krebs, 1999). El metal también participa en los mecanismos de defensa corporales y tiene marcados efectos sobre la función inmune y la de los neutrófilos (Aggett, 1985). La propiedad del Zn para retardar los procesos oxidativos se conoce desde hace años. En general, su mecanismo antioxidante puede ser dividido en efectos agudos y crónicos (Powell, 2000). Los efectos agudos comprometen dos mecanismos: la protección de los grupos -SH de las proteínas o la reducción en la formación del radical OH· a partir del H₂O₂, por su antagonismo con los metales de transición «redox»-activos, como el Fe y el Cu mientras que los efectos crónicos comprometen la exposición del organismo al metal durante un tiempo prolongado, lo cual determina la inducción de algún otro compuesto que es el antioxidante final, tal como las metalotioneínas. La carencia crónica de Zn, por lo general, determina una sensibilidad incrementada del organismo al estrés oxidativo (Powell, 2000). El Zn también disminuye la gravedad de la lesión post-isquémica de diversos órganos y tejidos, mediante un mecanismo que involucra su antagonismo con el Cu (Powell, 2000) y actúa como un protector del crecimiento celular, incluyendo el crecimiento de las células neoplásicas y su deficiencia está involucrada en diversos estadios de la transformación maligna (Zowczak et al., 2001). En relación a este punto, se considera que la carencia de Zn puede ser un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervical (Cunzhi et al., 2003).

La vitamina A (VA o retinol), una vitamina liposoluble, que es importante para la visión normal, la expresión de

los genes, la reproducción, el desarrollo embrionario, el crecimiento, la función inmune y la integridad estructural de las células epiteliales (Institute of Medicine, 2001), forma parte de la barrera de defensa contra los radicales libres por su acción antioxidante, y está relacionada con los procesos que comprometen la diferenciación celular (Márquez et al., 2002). Además, el crecimiento, la diferenciación y la activación de los linfocitos B requieren de retinol (Blomhoff et al., 1992).

La carencia de retinol está asociada con una reducción del número de linfocitos, de las células «asesinas» naturales y de las respuestas antígeno-específicas de las inmunoglobulinas (Cantorna et al., 1995), con un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad por infecciones en animales experimentales y en humanos, especialmente en los países en vías de desarrollo y, en los niños, con un mayor riesgo de infecciones respiratorias y procesos diarreicos (Sommer et al., 1984). Con ingresos inadecuados de esta vitamina también se observa disminución de los leucocitos circulantes y de los pesos de los órganos linfoides, disminución de la función de las células T y de la resistencia a los tumores inmunogénicos (Dawson y Ross, 1999). Una disfunción generalizada de la inmunidad celular y humoral es común en los animales experimentales y es muy posible que exista en los humanos (Institute of Medicine, 2001). Trabajos recientes sugieren que una carencia de retinol (y/o de retinoides) puede promover la hepatocarcinogénesis en pacientes con alto riesgo, como los cirróticos (Clemente et al., 2002). Rumi et al. (1999) han informado que la carencia de VA y de carotenoides puede ser un factor importante en el desarrollo del cáncer colorrectal. Una gran cantidad de observaciones experimentales y en humanos prueban claramente el papel protector de los carotenoides y de los derivados de la VA en la patogénesis de las enfermedades malignas de la mama (Toniolo et al., 2001). Por su parte, Breuer-Katschinski et al. (2001) sugieren que el desarrollo del adenoma colorrectal está reducido en los pacientes con altos niveles séricos de VA.

El motivo del presente trabajo es cuantificar los niveles séricos de cinc y de VA en pacientes con cáncer. Simultáneamente se valoró el efecto del género, del índice de masa corporal (IMC), de la localización y del tratamiento del cáncer sobre las concentraciones séricas de estos micronutrientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

En la presente investigación de tipo observacional y descriptiva se estudiaron 90 pacientes: 18 hombres y 72 mujeres, con edades comprendidas entre 32 y 79 años

(56±11 años) que cumplieron con los criterios de diagnóstico de cáncer, vistos en el Servicio de Oncología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, sometidos o no al respectivo tratamiento oncológico (radioterapia, quimioterapia o ambos) previo consentimiento por escrito de cada uno de ellos para su participación en la investigación.

El grupo de comparación incluyó 110 personas (36 hombres y 74 mujeres), con edades entre 33 y 72 años (53±12 años), aparentemente sanos, sin manifestaciones de enfermedades infecciosas agudas o crónicas al momento de ingresar al estudio. A los dos grupos se les determinó las variables antropométricas: peso y talla y se procesaron todos los datos, aplicando el índice de masa corporal (IMC = peso/talla²).

Seguidamente a todos los participantes se les extrajo una muestra de 10 mL de sangre de las venas del antebrazo, mediante agujas de acero inoxidable y jeringas plásticas con material estéril y descartable, entre 7:00-9:00 am. Las muestras de sangre se recolectaron en tubos de ensayo de vidrio, se las dejó coagular espontáneamente y se centrifugaron durante 15 minutos a 3000 rpm para asegurar la rápida obtención del suero, para las determinaciones de química clínica. El Zn se determinó por espectrofotometría de absorción atómica (Brunetto et al., 1999) y la concentración sérica de la VA se cuantificó por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa con detección UV por arreglo de diodos (Brunetto et al., 1999).

Análisis Estadístico: Los resultados se expresan en promedios±desviación estándar (DE). Para establecer las diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes promedios se utilizó el ANOVA de una vía. La comparación estadística entre los géneros se realizó mediante la t de Student. Se consideró estadísticamente significativo todo valor p<0.05.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra los resultados de comparar el peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) de las personas según el género. La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos al comparar los niveles séricos de Zn y de VA o retinol, según el género de los pacientes. De acuerdo con la tabla, los cancerosos, tanto hombres como mujeres, tienen niveles séricos de Zn y de retinol significativamente menores (p<0.05) al comparar con los sanos. El IMC por su parte, no modificó los niveles séricos de estos nutrientes en los cancerosos, según el género (Tabla 3). La localización del cáncer y los niveles séricos de Zn y de VA se muestran en la Tabla 4. El Zn disminuye significativamente (p<0.05) en los carcinomas

del tracto digestivo y de próstata mientras que la VA disminuye (p<0.05) en los carcinomas digestivos. El tratamiento (Tabla 5) no ejerce ninguna influencia significativa sobre los niveles séricos de estos micronutrientes.

Tabla 1 Género, peso, talla e índice de masa corporal de los pacientes con cáncer

	n	G	Cancerosos	n	Sanos	p	
Peso (Kg)	18	M	68±15	36	64±12	ns	
	72	F	63±14	74	58±13	ns	
Talla (m)	18	M	1.64±0.07	36	1.66±0.06	ns	
	72	F	1.55±0.08	74	1.54±0.07	ns	
IMC							
	<20	4	M	18.80±3.18	3	19.90±3.15	ns
		21	F	17.95±2.44	8	18.02±2.38	ns
	20-25	10	M	24.85±1.41	28	23.73±1.29	ns
	40	F	25.00±2.07	54	22.08±2.01	ns	
>25	4	M	29.60±0.63	5	28.30±0.58	ns	
	11	F	30.04±0.69	12	29.03±0.89	ns	

Los resultados se expresan en promedios±DE.

n= número de personas por grupo.

G= género. M= masculino. F= femenino. IMC= índice de Masa Corporal (peso/talla²).

ns= no significativo al comparar cancerosos con sanos.

Tabla 2 Niveles séricos de cinc y de vitamina A en los pacientes cancerosos

Micronutriente	G	n	Cancerosos	n	Sanos	p
Cinc ¹	M	18	0.75±0.13	36	1.10±0.15	<0.05
	F	72	0.74±0.14	74	1.02±0.13	<0.05
	M+F	90	0.75±0.16	110	1.06±0.18	<0.05
Vitamina A ¹	M	18	0.110±0.07	36	0.602±0.08	<0.05
	F	72	0.101±0.06	74	0.608±0.09	<0.05
	M+F	90	0.106±0.09	110	0.605±0.10	<0.05

¹ Los resultados se expresan en µg/dL (promedios±DE).

G= género. M= Masculino. F= Femenino. n= número de personas por grupo.

²p<0.05, estadísticamente significativa al comparar los cancerosos con los sanos.

Tabla 3 Índice de masa corporal y niveles séricos de cinc

IMC		GM	GF	p
	Cinc ¹	0.74±0.12	0.72±0.11	ns
>20	Vitamina A ¹	0.112±0.07	0.111±0.06	ns
20-25	Cinc	0.75±0.13	0.74±0.14	ns
	Vitamina A	0.103±0.07	0.102±0.06	
<25	Cinc	0.72±0.14	0.71±0.15	ns
	Vitamina A	0.102±0.05	0.101±0.05	ns
Total		18	72	

¹ Los resultados se expresan en µg/mL (promedios±DE)

IMC= índice de masa corporal o índice de Quetelec.

GM= género masculino. GF= género femenino.

Tabla 4 Localización del cáncer y niveles séricos de cinc

Localización del cáncer	n	Cinc ¹	Vitamina A ¹
Mama	42	0.74±0.13	0.100±0.07
Tracto digestivo	16	0.67±0.08 ^a	0.09±0.02 ^a
Ovario, útero	12	0.75±0.12	0.102±0.06
Piel	8	0.76±0.11	0.102±0.06
Otros	8	0.69±0.12	0.102±0.07
Próstata	4	0.63±0.11 ^a	0.101±0.05

¹ Los resultados se expresan en µg/mL, respectivamente (promedios±DE).

^a Análisis de varianza, p<0.05 promedios estadísticamente significativos al comparar las diferentes localizaciones del cáncer.

Tabla 5 Niveles séricos de cinc y de vitamina A en relación al tratamiento del cáncer

	n	Cinc ¹	Vitamina A ¹
Sin tratamiento	20	0.75±0.14	0.101±0.07
Con tratamiento	50	0.63±0.13	0.100±0.08
Post tratamiento	20	0.77±0.12	0.109±0.06

¹ Los resultados se expresan en µg/mL, respectivamente (promedios±DE).

n = Número de personas por grupo

DISCUSIÓN

Los resultados en relación al IMC y al género de los pacientes portadores de los diferentes tipos de cáncer fueron discutidos previamente (Alarcón et al., 2001). El hallazgo más importante de la presente investigación es la disminución significativa (p<0.05) de los niveles séricos de los micronutrientes en los cancerosos. La concentración promedio de cinc en el suero de los cancerosos es de 0.75±0.14 µg/mL (rango = 0.45-0.90 µg/mL), como se muestra en Tabla 2. El valor de cinc sérico por debajo de 0.70 µg/mL sugiere una nutrición inadecuada, deficiente en Zn. Este valor se considera el límite más bajo para los adultos y los niños normales según Gibson et al. (1989), Smith et al (1985) y Walravens et al. (1983). De acuerdo con esta cifra, cerca del 85% de los cancerosos presentan niveles de cinc sérico por debajo de esta concentración, la mayoría entre 0.60 y 0.69 µg/mL, lo cual sugiere la existencia de una carencia marginal de Zn en estos sujetos. Este hallazgo coincide con los trabajos previos en pacientes con cáncer pulmonar (Zhao et al. 1998), en procesos malignos de la cavidad bucal (Kleier et al., 1998) y de la vesícula biliar (Shukla et al., 2003), en carcinomas de pulmón, mama y ginecológicos (Zowczak et al., 2001), en el cáncer cervical (Cunzhi et al., 2003) y en los tumores de cabeza y cuello no tratados (Buntzel et al., 2003). Jia (1994) y Magalova et al., (1999) demostraron que los niveles más bajos de Zn están asociados con los carcinomas

gastrointestinales y de mama más avanzados y de mayor gravedad, respectivamente, mientras que Schlegel-Zawadzka et al. (2002) señalan que la hipocincemia más pronunciada ocurre en los pacientes masculinos con carcinoma mucoso del estómago. Sin embargo, Ros-Bullón et al. (1998) encontraron niveles séricos incrementados de Zn en pacientes con melanoma y Marinov et al. (1998) no pudieron demostrar una diferencia significativa de la cincemia en los carcinomas ováricos al comparar con el grupo control.

La disminución en los niveles séricos de Zn es un hecho interesante ya que ésta determina múltiples manifestaciones clínicas, entre ellas: anorexia, depresión del crecimiento, disfunción del sistema inmune, diarrea, alteraciones de la conciencia, pérdida de la capacidad de defensa del huésped, defectos en la utilización de los carbohidratos y otras numerosas manifestaciones clínicas (Shankar y Prasad, 1998). Debemos recordar que una manifestación muy precoz y constante en los procesos cancerosos es la pérdida marcada del apetito (anorexia), que pudiera estar condicionada por la carencia de este elemento traza esencial y cuyo mecanismo de producción no está totalmente aclarado (Reeves, 2003).

La concentración promedio de VA es de 0.106±0.09 µg/mL en los pacientes cancerosos (Tabla 2). De acuerdo con Becker et al. (1994) los valores plasmáticos de VA por encima de 0.200 µg/mL se consideran comúnmente como indicadores de un estado suficiente de VA o retinol. Los valores entre 0.100-0.200 µg/mL son deficientes, y los valores menores de 0.100 µg/mL se asocian habitualmente con signos clínicos de una severa carencia de vitamina A. Recientemente se ha publicado que como antioxidante, los niveles plasmáticos de vitamina A ≥ 80 µg/dL se consideran óptimos (Márquez et al., 2002). Sauberlich et al. (1974), y O'Neal et al. (1970) sugieren que un valor sérico menor de 0.200 µg/mL debe ser considerado bajo. El punto de corte de VA <0.249 µg/ml (Pilch, 1986) demuestra que todos los cancerosos están a riesgo de presentar una carencia de esta vitamina liposoluble.

La disminución en los niveles de la VA del presente estudio concuerda con los hallazgos previos de Kleier et al. (1998) en neoplasias bucales y de McMillan et al. (2000) y de Rumi et al. (2001) en pacientes con carcinomas gastrointestinales y con los de Newsome et al. (2000), quienes informaron que los niveles bajos de retinol están asociados con la presencia de un carcinoma hepatocelular en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (cirrosis). Sin embargo, Ito et al. (1999) en mujeres con cáncer de mama confirmado histológicamente no encontraron diferencias significativas en el contenido sérico de vitamina A al comparar con mujeres sanas posmenopáusicas.

En relación con el tratamiento, en el presente trabajo no se encontró ninguna correlación entre el volumen tumoral pre- y postoperatorio y los niveles séricos de VA, observación que coincide con los informes de Hartmann et al. (1996) en pacientes con carcinoma mamario. A diferencia de estos resultados, Zhao et al. (1998) encontraron un incremento significativo en el nivel del Zn sérico en pacientes con cáncer pulmonar en remisión clínica postratamiento. Malvy et al. (1997) en el periodo de tratamiento de pacientes con leucemia encontraron un incremento significativo en la concentración sérica de VA. Al momento del diagnóstico del proceso leucémico, las concentraciones séricas de Zn y de VA estaban inversamente relacionadas ($p < 0.05$) con el cáncer.

CONCLUSIONES

1. Los niveles séricos de cinc y de VA se encuentran disminuidos ($p < 0.05$) en los pacientes cancerosos al comparar con los no cancerosos. El género, el estado nutricional y el IMC no influyen sobre los niveles séricos de los micronutrientes mientras que los niveles de cinc y de VA son influenciados significativamente por la localización del tumor.

2. La disminución de los niveles séricos de Zn y de VA sugieren la posibilidad de una carencia condicionada de estos nutrientes esenciales que deberá ser investigada y documentada en estudios futuros. Es posible que algunas de las manifestaciones clínicas presentes en estos pacientes sean determinadas por estas carencias. Así tenemos que, Schonherr (1998) publicó el caso de un cuadro de ceguera nocturna aguda y reversible, determinada por una deficiencia de VA, en una mujer de 24 años con un carcinoma pancreático, con metástasis a nivel hepático.

3. Debido a las características de la enfermedad neoplásica es imperativo diagnosticar oportunamente estados moderados y/o graves de carencias de estos y otros micronutrientes (por ej. cobre, selenio, vitamina E, vitamina C, etc.) en pacientes con cáncer. El tratamiento nutricional en este caso no sólo es necesario, sino también decisivo para el pronóstico y evolución y mejoría de la calidad de vida de casi todos estos pacientes, incluyendo los enfermos en fase terminal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Aggett P. **Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline.** Clin Endocrinol Metabol 1985; 14: 513-543.

Alarcón OM, Ramírez de Fernández M, Yáñez C, López F. **Niveles séricos de b-carotenos y de ácido úrico en pacientes con cáncer.** Rev Fac Farmacia 2001; 42: 2-

8.

Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. **Uric acid provides an antioxidant defense in human against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis.** Proc Natl Acad Sci (USA) 1981; 78: 6858-6862.

Becker K, Botticher D, Leichsenring A. **Antioxidant vitamins in malnourished Nigerian children.** Internat J Vit Nutr Res 1994; 64:306-310.

Blomhoff HK, Smeland EB, Erikstein B, Rasmussen AM, Skrede B, Skjonsberg C, Blomhoff R. **Vitamin A is a key regulator for cell growth, cytokine production, and differentiation in normal B cells.** J Biol Chem 1992; 267: 23988-23992.

Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, Rump B, Leiendecker B, Breuer N, Goebell H; Colorectal Adenoma Study Group. **Relation of serum antioxidant vitamins to the risk of colorectal adenoma.** Digestion 2001; 63: 43-48.

Brunetto MR, Alarcón OM, Davila E, Contreras Y, Gallignani M, Rondon C, Burguera JL, Burguera M, Angarita C. **Serum trace elements and fat-soluble vitamins A and E in healthy pre-school children from a Venezuelan rural community.** J Trace Elem Med Biol. 1999; 13: 40-50.

Buntzel J, Glatzel M, Micke O, Frohlich D. **Status of essential trace elements in untreated carcinomas of the head and neck.** Laryngorhinootologie. 2003; 82: 573-577.

Burgaz S, Torun M, Yardim S, Sargin H, Orman MN, Ozdamar NY. **Serum carotenoids and uric acid levels in relation to cancer.** Clin Pharm Ther 1996; 21: 331-336.

Cantorna MT, Nashold FE, Hayes CE. **Vitamin A deficiency results in a priming environment conducive for TH1 cell development.** Eur J Immunol. 1995; 25: 1673-1679.

Clemente C, Elba S, Buongiorno G, Berloco P, Guerra V, Di Leo A. **Serum retinol and risk of hepatocellular carcinoma in patients with child-Pugh class A cirrhosis.** Cancer Lett. 2002; 178: 123-129.

Cunzhi H, Jiexian J, Xianwen Z, Jingang G, Shumin Z, Lili D. **Serum and tissue levels of six trace elements and copper/zinc ratio in patients with cervical cancer and uterine myoma.** Biol Trace Elem Res. 2003; 94: 113-122.

Dawson HD, Ross AC. **Chronic marginal vitamin A status affects the distribution and function of T cells and natural T cells in aging Lewis rats.** J Nutr 1999; 129: 1782-1790.

Diplock AT. **Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview.** Am J Clin Nutr 1991; 53: 189S-193S.

Farber JL, Kyle MF, Coleman JB. **Biology of disease. Mechanisms of cell injury by activated oxygen species.**

Lab Invest 1990; 62: 670-679.

Gibson R, Smit-Vanderkooy P, McDonald A, Goldman A, Ryan R, Berry M. **A growth-limiting, mild zinc-deficiency, syndrome in some Southern Ontario boys with low height percentiles.** Am J Clin Nutr 1989; 49: 1266-1273.

Guyton KZ, Kensler TW. **Oxidative mechanisms in carcinogenesis.** Br Med J 1993; 49: 523-544.

Halliwell B. **Drug antioxidant effects. A basis for drug selection?.** Drug 1991; 42: 569-605.

Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. **Freeradicals, antioxidants and human disease: Where are we now?.** J Lab Clin Med 1992; 119: 598-620.

Hambidge M, Krebs N. **Zinc, diarrhea, and pneumonia.** J Pediat 1999; 135: 661-664.

Hartmann A, Vormstein M, Schnabel T, Kehren H, Stein T, Schmitt G, Makropoulos W. **An absent correlation between antioxidant blood concentrations and the remission response of preoperatively treated breast carcinomas.** Strahlenther Onkol 1996; 172: 434-438.

Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.** National Academy Press. Washington, D.C. 2001. pp. 4.1-4.61.

Ito Y, Gajalakshmi KC, Sasaki R, Suzuki K, Shanta V. **A study on serum carotenoid levels in breast cancer patients of Indian women in Chennai (Madras), India.** J Epidemiol 1999; 9: 306-314.

Jia ZG. **Analysis of serum levels of selenium, zinc, and copper in 132 patients with malignant tumors.** Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi 1991; 25: 205-207.

Kleier C, Werkmeister R, Joos U. **Zinc and vitamin A deficiency in diseases of the mouth mucosa.** Mund Kiefer Gesichtschir 1998; 2: 320-325.

Malvy DJ, Arnaud J, Burtschy B, Sommelet D, Leverger G, Dostalova L, Amedee-Manesme O. **Antioxidant micronutrients and childhood malignancy during oncological treatment.** Med Pediatr Oncol 1997; 29: 213-217.

Magalova T, Bella V, Brtkova A, Beno I, Kudlackova M, Volkovova K. **Copper, zinc and superoxide dismutase in precancerous, benign diseases and gastric, colorectal and breast cancer.** Neoplasma 1999; 46: 100-104.

Marinov B, Tsachev K, Doganov N, Dzherov L, Markova M, Atanasova B, Shtereva K, Dimitrov R. **The zinc concentration of the blood serum in women with ovarian tumors (preliminary report).** Akush Ginekolo (Sofia) 1998; 37: 16-18.

Márquez M, Yépez CE, Sutil-Naranjo R, Rincón M. **Aspectos básicos y determinación de las vitaminas**

antioxidantes E. Invest Clin 2002; 43: 191-204.

McMillan DC, Sattar N, Talwar D, O'Reilly DS, McArdle CS. **Changes in micronutrient concentrations following anti-inflammatory treatment in patients with gastrointestinal cancer.** Nutrition 2000; 16: 425-428.

Newsome PN, Beldon I, Moussa Y, Delahooke TE, Pouloupoulos G, Hayes PC, Plevris JN. **Low serum retinol levels are associated with hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease.** Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 1295-1301

O'Neal RM, Johnson OC, Schafer AE. **Guidelines for classification and interpretation of group blood and urine data collected as part of the National Nutrition Survey.** Pediat Res 1970; 4: 103-108.

Pilch, S.M. **Analysis of vitamin A data from the Health and Nutrition Examination Surveys.** J. Nutr. 1986; 636-640.

Powell SR. **The antioxidant properties of zinc.** J Nutr 2000; 130: 1447S-1454S.

Reeves PG **Patterns of food intake and self-selection of macronutrients in rats during short-term deprivation of dietary zinc.** J Nutr Biochem. 2003; 14: 232-243.

Ros-Bullon MR, Sánchez-Pedreno P, Martínez-Liarte JH. **Serum zinc levels are increased in melanoma patients.** Melanoma Res 1998; 8: 273-277

Rumi G Jr, Matus Z, Toth G, Par A, Nagy Z, Vincze A, Rumi G, Mozsik G. **Changes of serum carotenoids in patients with esophageal, gastric, hepatocellular, pancreatic and colorectal cancer.** J Physiol 2001; 95: 239-242.

Rumi G Jr, Szabo I, Vincze A, Matus Z, Toth G, Rumi G, Mozsik G. **Decrease in serum levels of vitamin A and zeaxanthin in patients with colorectal polyp.** Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11: 305-308.

Sauberlich HE, Skala JH, Dowdy RP. **Laboratory tests for the assessment of nutritional status.** Cleveland, Ohio: CRC Press, Inc. 1974. pp. 4-12.

Schlegel-Zawadzka M, Kopanski Z, Piekoszewski W, Tabak J, Puto T, Engel B. **The disturbances of the zinc concentration in the blood in selected neoplasms.** Biol Trace Elem Res. 2002; 89: 139-144.

Shankar A, Prasad A. **Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection.** Am. J. Clin. Nutr. 1998; 68 (suppl.): 447S-463S.

Shukla VK, Adukia TK, Singh SP, Mishra CP, Mishra RN. **Micronutrients, antioxidants, and carcinoma of the gallbladder.** J Surg Oncol. 2003; 84: 31-35.

Schonherr U. **Acute reversible night blindness caused by vitamin A deficiency in pancreatic carcinoma.** Klin Monatsbl Augenheilkd 1998; 213: 108-111.

Smith J, Holbrook J, Danford D. **Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum.** J Am Coll Nutr 1985; 4, 627-638.

Sommer A, Katz J, Tarwotjo I. **Increased risk of**

respiratory disease and diarrhea in children with preexisting mild vitamin A deficiency. Am J Clin Nutr. 1984; 40: 1090-1095.

Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, Riboli E. **Serum carotenoids and breast cancer.** Am J Epidemiol. 2001; 153: 1142-1147.

Walravens P, Krebs N, Hambidge K. **Linear growth of low income preschool children receiving a zinc**

supplement. Am J Clin Nutr 1983; 38, 195-201.

Zhao X, Han C, Jing J. **Relationship of serum trace elements to lung cancer and its clinical application.** Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 1998; 19: 286-289.

Zowczak M, Iskra M, Torlinski L, Cofta S. **Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients.** Biol Trace Elem Res 2001; 82: 1-8.