

EL ZINC EN LA SALUD HUMANA - II

ZINC IN HUMAN HEALTH - II

Daniel López de Romaña (1), Carlos Castillo D. (2), Doricela Diazgranados (1)

(1) Laboratorio de Micronutrientes, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

(2) Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Campo Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

ABSTRACT

Zinc is a divalent cation with multiple functions in the human body. Zinc absorption occurs in the small intestine and is, together with its excretion via faeces, the point of control for zinc homeostasis. Zinc is an essential nutrient with a specific role in more than 300 enzymes which participate in all important biochemical reactions of the human body. Therefore, zinc status has a direct effect in growth, neurological and behavioural development and in the immune system. The diagnosis of zinc deficiency in individuals is not yet possible given that there still is no indicator with adequate sensitivity. Nevertheless, it is acceptable to use serum zinc levels to evaluate populations. Finally, intervention strategies such as supplementation, food fortification and/or dietary modification can be used to control and/or prevent zinc deficiency.

Key words: zinc; health; homeostasis; deficiency; interventions.

Este trabajo fue recibido el 18 de Diciembre de 2009 y aceptado para ser publicado el 2 de Mayo de 2010.

DEFICIENCIA DE ZINC: CAUSAS Y CONSECUENCIAS

La deficiencia de zinc se puede originar como resultado de una ingesta dietética inadecuada, especialmente en periodos que aumentan los requerimientos, como en periodos de crecimiento rápido (infancia y adolescencia), por malabsorción, por el incremento de las pérdidas y/o por impedimentos en su utilización (1). Sin embargo, en la mayoría de los casos la causa primaria de deficiencia de zinc es una ingesta inadecuada del zinc absorbible, la cual comúnmente ocurre como resultado de la combinación de una baja ingesta dietética y el consumo frecuente de alimentos con bajo contenido de este elemento y/o de formas de zinc poco absorbibles (1).

Se ha estimado que aproximadamente un tercio de la población mundial vive en países identificados por tener un alto riesgo de deficiencia de zinc (2) (figura 1). Los grupos que se encuentran en alto riesgo de ser deficientes en zinc son: a) lactantes nacidos pre-término, b) lactantes pequeños para su edad gestacional, c) los niños en la etapa de destete, d) los niños en recuperación de una desnutrición, e) los adolescentes, f) las mujeres

embarazadas y mujeres lactantes y g) los ancianos.

La mayoría de los casos de deficiencia de zinc no pueden ser detectados clínicamente, por lo que es difícil saber si un individuo presenta algún grado de deficiencia. Sin embargo, un error raro y hereditario del metabolismo del zinc provee un ejemplo de lo que sucede en un humano con deficiencia severa. Esta condición, llamada Acrodermatitis enteropática, la que es heredada como un trastorno autonómico recesivo y fue descrita por primera vez en 1942 (3). Los signos clínicos incluyen dermatitis, alopecia (pérdida de cabello), anorexia (pérdida de apetito), retardo de crecimiento, pérdida de peso e infecciones recurrentes. Adicionalmente, más de la mitad de estos niños también tienen diarrea intermitente (4). Se ha observado que los síntomas de la acrodermatitis enteropática desaparecen si se administran grandes dosis de zinc (5).

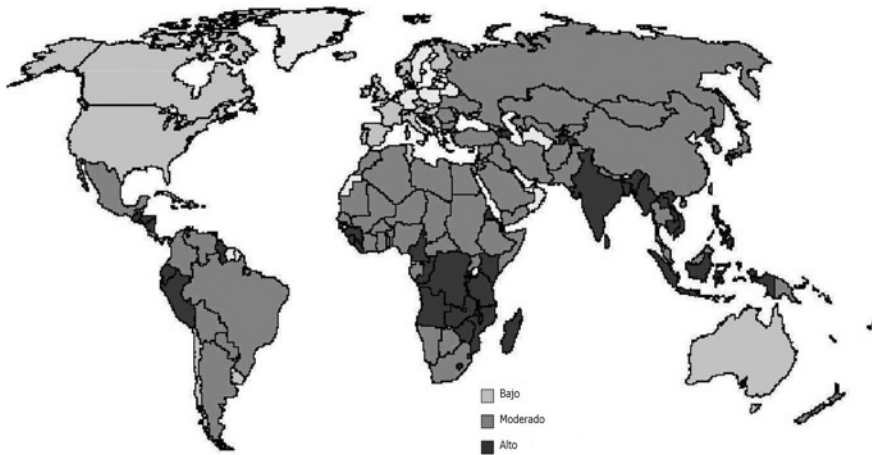
Debido a que el zinc afecta tanto la función inmunológica específica como la inespecífica, la deficiencia de este mineral aumenta el riesgo de infección del individuo afectado (6). El zinc es requerido para la división y proliferación celular, por ende, aquellas células con rápido intercambio, tales como las de la mucosa intes-

tinal, dependen en especial del estado de nutrición del individuo. Estudios en animales y humanos muestran que la deficiencia de zinc causa cambios negativos en la morfología y función del intestino delgado (7, 8) y que la suplementación con zinc revierte estos cambios (9, 10). Más aún, la administración de zinc aparentemente mejora la permeabilidad intestinal en niños con diarrea

aguda o persistente (11). Por otro lado, los niños con diarrea aguda tienen menor absorción de zinc (12) y lo pierden por las heces en cantidades aumentadas (13). Por lo tanto, los niños con diarrea tienen mayor riesgo de desarrollar una deficiencia de zinc, la cual a su vez resultará en una diarrea más severa, creando un ciclo vicioso (figura 2).

FIGURA 1

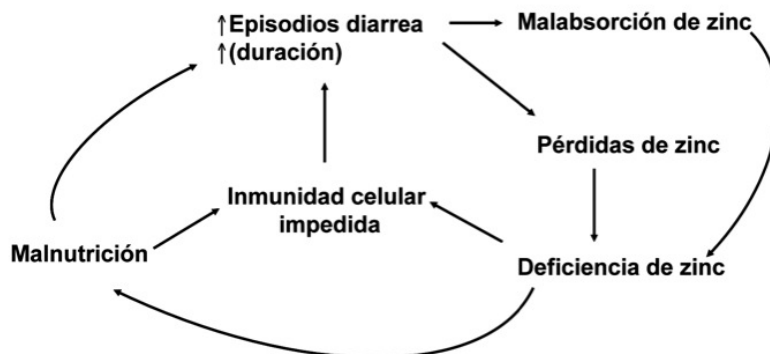
Riesgo nacional de deficiencia de zinc basado en la combinación de información sobre prevalencia de retardo de crecimiento en niños y el porcentaje de individuos en riesgo de tener una ingesta inadecuada de zinc absorbible¹



¹Adaptado de: International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Technical Document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food Nutr Bull 2004; 25(suppl 2): S94-204.

FIGURA 2

Relación entre la malnutrición, la deficiencia de zinc y la diarrea¹



¹Adaptado de: Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. J Nutr 2000; 130: 1388S-92S.

Debido a los múltiples roles del zinc en la replicación del ADN, la transcripción del ARN, las funciones endocrinas y los procesos metabólicos, no debe sorprender que la deficiencia de zinc afecte el crecimiento y desarrollo del individuo. Los resultados de varios meta-análisis muestran que la suplementación con zinc produce una respuesta positiva y significativa en aumento de talla y ganancia de peso en niños (14-16). Adicionalmente, se muestra que la respuesta en el crecimiento lineal sólo es significativa en niños menores de 2 años de edad y en aquellos que tienen retardo de crecimiento (z-score de talla para la edad < -2 DE) o concentraciones bajas de zinc plasmático previas a la suplementación (14). Finalmente, la deficiencia o falta de zinc puede afectar el crecimiento intrauterino fetal.

Un estudio en Perú mostró que el crecimiento femoral in utero era significativamente mayor en los fetos de mujeres que recibían un suplemento con hierro, ácido fólico y zinc que en los fetos de aquellas que recibían el mismo suplemento sin zinc (17). Asimismo, un meta-análisis de estudios de suplementación con zinc durante el embarazo muestra que existe un 14% de disminución de los partos prematuros en las mujeres que reciben suplementos de zinc (18).

REQUERIMIENTOS DE ZINC

Los requerimientos de zinc normalmente son estimados como el requerimiento fisiológico promedio, el cual se define como la cantidad de zinc que debe ser absorbido para contrarrestar la cantidad de zinc que se pierde tanto a nivel intestinal como de otros sitios (orina, pérdidas por piel, cabello, uñas y sudor, y en adolescentes y adultos, semen y menstruación). En niños también hay que añadir la cantidad de zinc usada para el crecimiento.

A partir de la estimación del requerimiento fisiológico se calcula el requerimiento promedio estimado (EAR, por sus siglas en inglés), que representa el requerimiento dietario promedio o el nivel de ingesta mediante el cual el 50% de la población cubre sus requerimientos fisiológicos. Finalmente, debido a que los requerimientos varían entre individuos, se fija la ingesta dietética recomendada (RDA, por sus siglas en inglés) a 2 DE del EAR, asegurando que la gran mayoría de la población (97.5%) cubra su requerimiento fisiológico (19). La tabla 1 muestra los RDA de acuerdo con una revisión reciente por el Grupo Internacional Consultor de la Nutrición de Zinc de los RDA establecidos por el FNB/IOM (2). Los RDA se presentan de acuerdo con la edad, género y el tipo de dieta que se consume (puesto que esto afecta la biodisponibilidad). La tabla 1 también

TABLA 1

Ingesta dietética recomendada (RDA) y límites superiores de ingesta (UL) para zinc por edad, género y tipo de dieta¹

Edad	Genero	RDA (mg/d)		UL (mg/d)
		Dieta mixta o vegetariana refinada	Dieta no refinada, basada en cereales	
6 – 11 meses	M/F	4	5	6
1 – 3 años	M/F	3	3	8
4 – 8 años	M/F	4	5	14
9 – 13 años	M/F	6	9	26
14 – 18 años	M	10	14	44
14 – 18 años	F	9	11	39
Embarazada	F	11	15	39
Nodriz	F	10	11	39
≥ 19 años	M	13	19	40
≥ 19 años	F	8	9	40
Embarazada	F	10	13	40
Nodriz	F	9	10	40

¹ Adaptado de: International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Technical Document #1.

Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food Nutr Bull 2004; 25(suppl 2): S94–204.

muestra los Límites Superiores de Ingesta (UL, por sus siglas en inglés), que determinan la máxima cantidad de zinc que se puede ingerir antes de observar efectos adversos (2).

INTERVENCIONES PARA CONTROLAR O PREVENIR LA DEFICIENCIA DE ZINC

Existen tres estrategias de intervención nutricional que normalmente pueden ser usadas para controlar la deficiencia de zinc en poblaciones. Estas son la suplementación, la fortificación y la modificación y/o diversificación alimentaria, no siendo exclusivas una de otras. La selección de una o más de estas estrategias de intervención dependerá del nivel de deficiencia de la población y de la infraestructura y recursos disponibles

en cada país. Idealmente se requerirá de un análisis de la situación, un compromiso de parte del estado y apoyo técnico en el diseño de las intervenciones para que el programa sea exitoso.

Suplementación con zinc

La suplementación, o provisión de zinc en forma química, puede ser especialmente útil para ciertos grupos vulnerables, por ejemplo lactantes y mujeres embarazadas, cuyo estado de zinc debe ser mejorado en un periodo de tiempo relativamente corto. Antes de implementar un programa masivo de suplementación es necesario considerar la forma física y química del suplemento (tabla 2), la dosis adecuada, los costos, la frecuencia de administración, la posible presencia de otros nutrientes

TABLA 2

Características de los compuestos GRAS de zinc disponibles para la suplementación y fortificación y su costo¹

Compuesto GRAS	Color	Sabor	Olor	Solubilidad en agua	Costo por kg compuesto (US\$) ²	Costo por kg zinc (US\$) ²
Acetato de zinc	Blanco	Astringente	Leve a ácido acético	Soluble	10,2	28,6
Carbonato de zinc	Blanco	Astringente	Inodoro	Insoluble	16,0	30,7
Cloruro de zinc	Blanco	Astringente	Inodoro	Soluble	32,5	67,8
Citrato de zinc	Blanco		Inodoro	Ligeramente soluble	8,0	23,4
Gluconato de zinc	Blanco		Inodoro	Soluble	20,9	145,6
Lactato de zinc	Blanco		Inodoro	Ligeramente soluble		
Zinc metionina	Blanco	Ligeramente amargo y agrio	Vainilla	Soluble	25,4	83,4
Oxido de zinc	Blanco, gris, blanco-amarillento		Inodoro	Insoluble	4,5	5,6
Estearato de zinc	Blanco		Ligero	Insoluble	4,9	47,4
Sulfato de zinc anhidro	Sin color		Inodoro	Soluble	10,4	25,7
Sulfato de zinc heptahidratado	Sin color	Astringente	Inodoro	Soluble	10,4	25,7

¹Adaptado de: International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Technical Document #1.

Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food Nutr Bull 2004; 25(suppl 2): S94-204.

²Costos para el año 2001

en el suplemento que puedan interferir con su absorción y si el suplemento se va a proveer durante o entre comidas. La tabla 3 muestra las dosis recomendadas por el IZiNCG para la suplementación (2).

Un análisis combinado de datos de 9 países demostró que la suplementación con zinc reduce en un 18% la incidencia de diarrea en la población general y en un 25% la prevalencia en niños (20). Adicionalmente, los resultados fueron consistentes sin importar la edad, sexo o el estado previo de la nutrición de zinc de los niños. Estudios adicionales realizados en dos países africanos, Etiopía y Burkina Faso, también encontraron una reducción significativa de la incidencia de diarrea (21, 22), por lo que se puede concluir que el efecto de la suplementación con zinc en la diarrea también es consistente entre las regiones de países en vías de desarrollo.

Un reciente meta-análisis muestra que la suplementación preventiva con zinc reduce en un 27% la incidencia de diarrea en niños en países en vías de desarrollo, aunque la evidencia indica que el efecto beneficioso se limita a niños mayores de 12 meses de edad (16). Asimismo, se ha observado que la inclusión de zinc en el tratamiento de la diarrea reduce significativamente la duración de la diarrea aguda en 0.5 días y la de la diarrea persistente en 0.68 días (23). Sin embargo, pareciera que el efecto positivo del zinc como adyuvante del

tratamiento de la diarrea aguda no se observa en niños menores de seis meses (23).

La suplementación preventiva con zinc también disminuye la incidencia de infecciones respiratorias agudas, reduciendo la incidencia de neumonía e infección respiratoria aguda en aproximadamente 15% (16). Sin embargo, la suplementación terapéutica con zinc pareciera no tener el mismo efecto en reducir el número de días con neumonía (23). Actualmente la evidencia es aún insuficiente para poder determinar el efecto de la suplementación preventiva con zinc en la incidencia de malaria; sin embargo, los datos más recientes sugieren que el zinc puede reducir la incidencia de malaria, especialmente de los casos más severos que conllevan a la hospitalización (16). Similarmente, la evidencia es aun insuficiente para determinar el efecto del tratamiento con zinc en la reducción del número de días con malaria (23).

Finalmente, la suplementación con zinc disminuye en un 6% la mortalidad infantil, aunque el efecto parece concentrarse en aquellos niños mayores de 12 meses de edad en los cuales la reducción de mortalidad es de 18% (16).

La Organización Mundial de la Salud y UNICEF han hecho pública una declaración conjunta respaldando la administración de 20 mg de zinc por día durante 10-14

TABLA 3

Dosis diarias de suplementos de zinc sugeridas por el IZiNCG¹

Edad, genero	Dosis (mg/d)
7 – 11 meses	5
1 – 3 años	5
4 – 8 años	10
9 – 13 años	10
14 – 18 años, M	10
14 – 18 años, F	10
Embarazada	20
Nodrizas	20
≥ 19 años, M	20
≥ 19 años, F	20
Embarazada	20
Nodrizas	20

¹Adaptado de: International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Technical Document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Food Nutr Bull 2004; 25(suppl 2): S94–204.

días (10 mg por día para infantes menores de seis meses) a niños con diarrea, en adición a la terapia estándar de rehidratación oral (24). Se ha estimado que hasta un 88% de las muertes asociadas a la diarrea podrán ser prevenidas con un uso extendido de esta combinación de tratamientos (25).

Fortificación con zinc

La fortificación, o adición de nutrientes a alimentos, bebidas o condimentos en un nivel superior al encontrado en el alimento originalmente, normalmente se considera como una estrategia costo-efectiva para mejorar el estado de micronutrientes de una población. Para establecer un programa de fortificación universal es necesario primero seleccionar un vehículo que sea consumido en cantidades relativamente constantes por la mayoría de la población vulnerable, seleccionar la forma química (tabla 2) y cantidad del compuesto de zinc a ser añadido, llevar a cabo estudios sensoriales para determinar la aceptabilidad de los productos fortificados, realizar estudios para determinar la absorción de zinc del producto fortificado y llevar a cabo estudios de eficacia y efectividad en la población. Una vez que el programa es implementado, es necesario monitorear los cambios en el estado de zinc de la población y la calidad del producto fortificado usando indicadores apropiados.

Existen varios compuestos GRAS (las siglas en inglés, de generalmente reconocidos como seguros) para el consumo humano y que pueden ser usados para la fortificación de alimentos. El óxido de zinc y el sulfato de zinc son los dos compuestos de menor costo; sin embargo, debido a que el óxido es insoluble a pH neutro, se cuestionaba su uso como fortificante. Tres estudios han mostrado que el óxido de zinc y el sulfato de zinc tienen absorciones similares de productos a base de cereales fortificados con zinc (26-28). Asimismo, los estudios existentes muestran que la fortificación con zinc puede incrementar la ingesta diaria de zinc y la absorción total de zinc (29-31).

Modificación y/o diversificación alimentaria

La modificación y/o diversificación alimentaria se refiere al uso de estrategias para aumentar el acceso a y/o la utilización de alimentos ricos en zinc. Existen varias estrategias y todas son consideradas de largo plazo, aunque sostenibles: 1) intervenciones agrícolas que aumentan la producción, accesibilidad y/o el consumo de alimentos de origen vegetal para incrementar la ingesta y/o biodisponibilidad de zinc; 2) intervenciones para producir o promocionar alimentos de origen animal (crianza de animales, acuicultura) para incrementar la ingesta de zinc biodisponible; 3) estrategias de procesamiento

de alimentos (remojo, germinación y fermentación de cereales) para aumentar la biodisponibilidad del zinc de estos alimentos.

A la fecha no existen estudios respecto del impacto de intervenciones agrícolas destinadas a aumentar la producción, accesibilidad y/o el consumo de alimentos de origen vegetal para incrementar la ingesta y/o biodisponibilidad de zinc (32). Aun cuando existen estudios cuyo objetivo fue determinar el efecto de la promoción o producción de alimentos de origen animal en el aumento de la ingesta de zinc, la metodología empleada en estos estudios no permite por el momento sacar conclusiones al respecto (32). Finalmente, existen varios estudios in vitro que muestran que la biodisponibilidad de zinc puede ser mejorada a través de la reducción de los fitatos, ya sea mediante la adición de fitasa exógena o la activación de la fitasa endógena de cereales usando técnicas adecuadas de procesamientos de alimentos. Sin embargo, estos resultados no se han corroborado in vivo (32).

CONCLUSIONES

Existen varias causas por las que un individuo puede desarrollar deficiencia de zinc, siendo la más usual una inadecuada ingesta de este mineral. Las consecuencias incluyen efectos negativos en el crecimiento y un aumento en el riesgo de enfermedades infecciosas, tales como diarrea e infecciones respiratorias agudas. La suplementación, fortificación y modificación y/o diversificación alimentaria son estrategias que pueden ser usadas para controlar la deficiencia de zinc a nivel poblacional.

RESUMEN

El zinc es un catión divalente con múltiples funciones en el cuerpo humano. La absorción de zinc ocurre en el intestino delgado y es junto con la excreción de zinc por las heces, uno de los dos puntos de control de la homeostasis de zinc. El zinc es un nutriente esencial con un rol específico en más de 300 enzimas, las cuales participan en todas las reacciones bioquímicas importantes del cuerpo humano. Por ende, el estado de la nutrición de zinc tiene un efecto directo en el crecimiento, el desarrollo neurológico y de comportamiento y en el sistema inmune. El diagnóstico de deficiencia de zinc en seres humanos no es posible pues aun no existe un marcador lo suficientemente sensible. Sin embargo, el zinc sérico es aceptable para evaluar poblaciones. Finalmente, se pueden usar las estrategias de suplementación, fortificación y/o modificación alimentaria para controlar y/o prevenir la deficiencia de este elemento.

Palabras clave: zinc; salud; homeostasis; deficiencia; intervenciones.

Dirigir la correspondencia a:

Profesor
Daniel López de Romaña
Laboratorio de Micronutrientes
Instituto de Nutrición y Tecnología
de los Alimentos (INTA)
Universidad de Chile
Av. El Líbano 5524, Macul
Santiago, Chile.
Teléfono: 2-9781554
Fax: 2-2214030
E-mail: dromana@inta.cl

BIBLIOGRAFÍA

1. Solomons NW, Cousins RJ. Zinc. In: Solomons NW, Rosenberg IH, eds. *Absorption and Malabsorption of Mineral Nutrients*. New York: Alan R. Liss, 1984.
2. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, Ruel MT, Sandtröm B, Wasantwisut E, Hotz C. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004;25:S99-203.
3. Danbolt N, Closs K. Acrodermatitis enteropathica. *Acta Derm Venerol* 1942;22:17.
4. Van Wouwe JP. Clinical and laboratory diagnosis of Acrodermatitis enteropathica. *Eur J Pediatr* 1989; 149:2-8.
5. Moynahan E. Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc deficiency disorder. *Lancet* 1974;1:399-400.
6. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr* 2007;137:1345-9.
7. Southon S, Livesey G, Gee JM, Johnson IT. Intestinal cellular proliferation and protein synthesis in zinc-deficient rats. *Br J Nutr* 1985;53:595-603.
8. Roy SK, Tomkins AM. Impact of experimental zinc deficiency on growth, morbidity, and ultrastructural development of intestinal tissue. *Bangladesh J Nutr* 1989;2:1-7.
9. Roy SK, Drasar BS, Tomkins AM. The impact of zinc deficiency on intestinal response to cholera toxin. *Proc Nutr Soc* 1986; 45:39A.
10. Kelly R, Davidson GP, Townley RR, Campbell PE. Reversible intestinal mucosal abnormality in acrodermatitis enteropathica. *Arch Dis Child* 1976;51:219-22.
11. Roy SK, Behrens RH, Haider R, et al. Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhoea and persistent diarrhoea syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:289-96.
12. Hambidge KM. Zinc and diarrhea. *Acta Paediatr Suppl* 1992;381:82-6.
13. Castillo-Duran C, Vial P, Uauy R. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. *J Pediatr* 1988;113:452-7.
14. Rivera JA, Hotz C, Gonzalez-Cossio T, Neufeld L, Garcia-Guerra A. The effect of micronutrient deficiencies on child growth: a review of results from community-based supplementation trials. *J Nutr* 2003;133:4010S-4020S.
15. Brown KH, Peerson JM, Allen LH. Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta* 1998:76-83.
16. Brown KH, Peerson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food and Nutrition Bulletin* 2009;30:S12-S40.
17. Meriardi M, Caulfield LE, Zavaleta N, et al. Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation and fetal bone growth. *Am J Clin Nutr* 2004;79:826-30.
18. Hess SY, King JC. Effects of maternal zinc supplementation on pregnancy and lactation outcomes. *Food Nutr Bull* 2009;31:S60-S78.
19. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. *Zinc. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, DC: National Academy Press, 2001:351-398.
20. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, Penny ME, Rosado JL, Roy SK, Ruel M, Sazawal S, Shankar A. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr* 1999;135:689-97.
21. Umata M, West CE, Haidar J, Deurenberg P, Hautvast JG. Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:2021-6.
22. Muller O, Becher H, van Zweeden AB, Ye Y, Diallo DA, Konate AT, Gbangou A, Kouyate B, Garenne M. Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in west African children: randomised double blind placebo controlled trial.

- BMJ 2001;322:1567.
23. Haider BA, Bhutta ZA. The effect of therapeutic zinc supplementation among young children with selected infections: A review of the evidence. *Food Nutr Bull* 2009;30:S41-S59.
 24. WHO/UNICEF. WHO/UNICEF Joint Statement: Clinical Management of Acute Diarrhoea. 2004:1-8.
 25. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003;362:65-71.
 26. Herman S, Griffin IJ, Suwanti S, Ernowati F, Permaesih D, Pambudi D, Abrams SA. Cofortification of iron-fortified flour with zinc sulfate, but not zinc oxide, decreases iron absorption in Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 2002;76:813-7.
 27. Hotz C, DeHaene J, Woodhouse LR, Villalpando S, Rivera JA, King JC. Zinc absorption from zinc oxide, zinc sulfate, zinc oxide + EDTA, or sodium-zinc EDTA does not differ when added as fortificants to maize tortillas. *J Nutr* 2005;135:1102-5.
 28. Lopez de Romaña D, Lonnerdal B, Brown KH. Absorption of zinc from wheat products fortified with iron and either zinc sulfate or zinc oxide. *Am J Clin Nutr* 2003;78:279-83.
 29. Lopez de Romaña D, Salazar M, Hambidge KM, Penny ME, Peerson JM, Krebs NF, Brown KH. Longitudinal measurements of zinc absorption in Peruvian children consuming wheat products fortified with iron only or iron and 1 of 2 amounts of zinc. *Am J Clin Nutr* 2005;81:637-47.
 30. Hansen M, Samman S, Madsen LT, Jensen M, Sorensen SS, Sandstrom B. Folic acid enrichment of bread does not appear to affect zinc absorption in young women. *Am J Clin Nutr* 2001;74:125-9.
 31. Sandstrom B, Arvidsson B, Cederblad A, Bjorn-Rasmussen E. Zinc absorption from composite meals. I. The significance of wheat extraction rate, zinc, calcium, and protein content in meals based on bread. *Am J Clin Nutr* 1980;33:739-45.
 32. Gibson RS, Anderson VP. A review of interventions based on dietary diversification or modification strategies with the potential to enhance intakes of total and absorbable zinc. *Food Nutr Bull* 2009; 30(Suppl 1):S108-43.