

Deficiência de Zinco na Criança e no Adolescente com Doença Hepática Crônica

Zinc Deficiency in Children and Adolescents with Chronic Liver Disease

Daisy Jacqueline Sousa Silva^a; Rayssa Maria de Sousa Silva^a; Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas^{bc*}

^aUniversidade Federal do Piauí, Curso de Nutrição, PI, Brasil

^bUniversidade Federal do Piauí, Programa de Doutorado em Ciências Biomédicas, PI, Brasil

^cUniversidade Federal do Piauí, Departamento de Nutrição, PI, Brasil

*E-mail: bsaf@ufpi.edu.br

Recebido: 04 de julho de 2013; Aceito: 29 de novembro de 2013

Resumo

Um amplo espectro de doenças hepáticas crônicas - DHC pode se manifestar na faixa etária pediátrica. As carências nutricionais são comuns no paciente pediátrico com doença hepática crônica, sobretudo quando o processo for colestatóico, tendo início antes dos 6 meses de vida. Esse trabalho visou discorrer sobre os aspectos relacionados aos distúrbios de zinco presentes na criança e no adolescente portador de hepatopatias crônicas, para subsidiar a comunidade científica na adoção de medidas preventivas e condutas terapêuticas aptas a controlar ou amenizar os efeitos deletérios desse quadro patológico. Realizou-se uma sistemática pesquisa, consultando as bases de dados: PubMed, Scielo e periódicos da Capes, além de livros e outras fontes bibliográficas consideradas relevantes. A deficiência de zinco pode manifestar-se em graus progressivos, comprometendo a função imune. Os fatores que podem levar à deficiência de zinco são: consumo inadequado de zinco; deficiência de zinco pela nutrição parenteral total, consumo de fitatos e fibras que diminuem a biodisponibilidade de zinco; desnutrição energético-proteica (DEP); má-absorção; insuficiência renal crônica e outras doenças. O estresse ocasionado pela doença hepática crônica e o aumento das citosinas favorecem a deficiência de zinco. Considerando a importância do mineral citado na doença hepática crônica, ratifica-se a necessidade de mais estudos nessa área, no intuito de esclarecer à população e entender os mecanismos envolvidos e oferecer mais embasamento teórico à comunidade científica.

Palavras-chave: Hepatopatias. Deficiência de Zinco. Saúde da Criança. Saúde do Adolescente.

Abstract

A wide range of chronic liver diseases (CLD) may manifest in children. Nutritional deficiencies are common in pediatric patients with chronic liver disease, especially when it is a cholestatic process beginning before 6 months-old. This work aims to discuss aspects related to disturbances of zinc present in children and adolescents with chronic liver disease, in order to support the scientific community to adopt preventive measures to control or mitigate the deleterious effects of this pathological picture. A systematic search was performed, querying databases PubMed, Scielo journals and Capes, as well as books and other literature sources considered relevant. Zinc deficiency can manifest itself in progressive degrees, compromising immune function. Factors leading to zinc deficiency may be inadequate zinc intake; zinc deficiency by total parenteral nutrition, consumption of phytates and fibers decreasing the zinc bioavailability, protein-energy malnutrition (PEM), malabsorption, chronic renal insufficiency among others. The stress caused by chronic liver disease, and the increased cytokines favor zinc deficiency. Considering the importance of the mineral cited in chronic liver diseases, it confirms the need for more studies in this area to clarify the population and to understand the mechanisms involved and offer more theoretical basis to the scientific community.

Keywords: Liver Diseases. Zinc Deficiency. Child Health. Adolescent Health.

1 Introdução

O fígado é um órgão importante no metabolismo, armazenamento e distribuição de nutrientes, portanto a ocorrência de alterações nutricionais na doença hepática crônica é bastante comum¹.

Um amplo espectro de doenças hepáticas crônicas - DHC pode se manifestar em criança e adolescentes, seja ao nascimento, nos primeiros anos de vida ou mais tardiamente, acarretando importante impacto na morbimortalidade, nos custos da saúde e na dinâmica familiar, com tendência à cirrose e falência hepática, com todas as suas complicações². Além disso, a doença hepática crônica resulta em grande impacto nutricional, pelo fato do fígado responsabilizar-se por inúmeras vias bioquímicas na produção, modificação

e utilização de nutrientes e de outras substâncias metabolicamente importantes³.

As carências nutricionais são comuns no paciente pediátrico com doença hepática crônica, sobretudo quando o processo for colestatóico, tendo início antes dos 6 meses de vida⁴. Ainda são escassos estudos que avaliam o nível de zinco em crianças e adolescentes portadores de doenças hepáticas crônicas, mas vale ressaltar que o grupo mais importante, independente de associá-lo às patologias, são as crianças e adolescentes, já que nos adultos os sinais e sintomas da deficiência deste mineral são menos graves e intensos.

Esse trabalho visou discorrer sobre os aspectos relacionados à deficiência de zinco presentena criança e no adolescente, portador de hepatopatias crônicas, para subsidiar

a comunidade científica na implementação de estratégias terapêuticas direcionadas ao quadro patológico.

2 Desenvolvimento

2.1 Métodos

Trata-se de pesquisa bibliográfica sobre deficiência de zinco na criança e no adolescente com doença hepática grave, reportando-se à base de dados do PubMed, Scielo e periódicos da Capes, além de livros e outras fontes bibliográficas consideradas relevantes. Os descritores utilizados foram: hepatopatias, deficiência de zinco e crianças/adolescentes e os correspondentes em inglês: liver diseases, zinc deficiency in children and adolescents. Fez-se a leitura criteriosa dos títulos e resumos, a fim de verificar a adequação ao critério de inclusão: texto completo disponível *online*, nos quais os resumos descrevessem a associação de zinco com hepatopatia no paciente pediátrico, publicados em português, espanhol ou inglês. Descartaram-se artigos incompletos e repetidos. Ao final, foram selecionados 38 artigos publicados no período de 1986 a 2012.

2.2 Zinco

O zinco é um mineral que se encontra amplamente distribuído em todo corpo humano, porém em pequenas concentrações (1,5g a 2,5 g)⁵. Este metal se encontra em todos os tecidos, especialmente na musculatura esquelética (57%), ossos (29%), pele (6%) e fígado (5%), e também está presente em secreções e fluidos corporais⁶.

O zinco é um elemento-traço essencial para o desenvolvimento normal das células imunes, tais como os neutrófilos e as células *natural killer*, sendo também importante para a produção de citocinas⁷. Uma das principais funções do zinco é sua atuação enzimática, seja na estrutura da enzima ou em sua ação regulatória ou catalítica no organismo⁸, destacando-se ainda sua atuação na síntese e estoque da secreção de insulina⁹, manutenção da concentração de vitamina A no plasma, e participação em reações que envolvem a síntese ou degradação de lipídios, carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos¹⁰.

O fígado é um dos maiores órgãos envolvidos no metabolismo do zinco; contém cerca de 30-100µg desse mineral por grama de tecido¹¹. A absorção do mineral ocorre em toda a extensão do intestino delgado, principalmente no jejuno e íleo, e é feita por difusão passiva simples ou através de transporte mediado por carreadores localizados na borda “em escova” dos enterócitos. A quantidade de zinco absorvida é variável, considerando que sua absorção aumenta rapidamente quando o seu teor dietético é baixo, e diminui quando há um aumento na sua ingestão¹². Acredita-se que apenas 20% a 40% do zinco da dieta seja absorvível, sendo esta alterada pela presença de diversos fatores dietéticos, principalmente pelos fitatos, e favorecida pela presença de glicose, lactose, proteína de soja e vinho tinto^{6,13}.

Os alimentos diferem quanto ao seu conteúdo de zinco: os mariscos, as ostras, as carnes vermelhas, fígado, miúdos e ovos são considerados as melhores fontes desse mineral, já as nozes e as leguminosas são fontes relativamente boas¹⁴.

O primeiro relato de deficiência de Zn veio do Egito, em 1963, e reporta que homens sofriam de retardo do crescimento e prejuízo da maturação sexual (hipogonadismo), conseqüente à deficiência do mineral, causado, segundo os autores, por uma dieta rica em fitato¹⁵.

Os fatores que podem levar à deficiência de zinco são: consumo inadequado de zinco, carência do mineral devido à nutrição parenteral total, consumo de fitatos e fibras que diminuem a biodisponibilidade de zinco, desnutrição energético-proteica - DEP, má-absorção, insuficiência renal crônica e outras doenças¹⁶.

Os sinais de deficiência desse mineral no organismo podem manifestar-se em graus progressivos, com sintomatologia leve, moderada ou intensa, destacando-se, entre os efeitos, a redução da função imune¹⁴. Segundo Black¹⁷, o déficit de zinco está associado à hiperatividade e falta de atenção. Sua prevalência mundial ainda é desconhecida, principalmente pela inexistência de indicadores simples que estabeleçam o estado nutricional deste nutriente no organismo, bem como pela falta de consenso para determinar quais seriam os indicadores mais adequados, entre os já existentes¹⁸.

A carência deste mineral ocasiona primeiramente uma mobilização das reservas funcionais e, em estágio prolongado, pode ocorrer anorexia, retardo no crescimento e defeito no crescimento fetal, cicatrização lenta, intolerância à glicose pela diminuição de produção de insulina, hipogonadismo, impotência sexual e atrofia testicular, atraso na maturação sexual e esquelética, restrição da utilização de vitamina A, fragilidade osmótica dos eritrócitos, diminuição da atividade da interleucina-2, disfunções imunológicas com infecções intercorrentes, hipoguesia, desordens de comportamento, aprendizado e memória, diarreia, dermatite e alopecia^{14,16}.

2.2.1 Deficiência de zinco na criança e no adolescente com doença hepática crônica

A deficiência de zinco parece afetar com maior gravidade pessoas com algum tipo de enfermidade¹⁹, sendo mais prevalentes nos pacientes com doenças hepáticas crônicas²⁰. É importante ressaltar que quantidades insuficientes de zinco podem interferir nos processos de cicatrização, reações imunológicas, metabolismo de proteínas e alterações no apetite e no paladar²¹. Essa carência está frequentemente presente em crianças e adolescentes portadores de hepatopatias⁴, podendo assim, ocasionar inúmeros prejuízos ao seu desenvolvimento^{14, 20}.

Os mecanismos que esclarecem essa deficiência nos portadores de doenças hepáticas crônicas ainda não estão bem elucidados. Franco²² sugere que essa deficiência se deva em parte à baixa ingestão de proteínas de origem animal, que são as melhores fontes de zinco com melhor disponibilidade.

Corroborando com esse achado, a pesquisa de Dornelles *et al.*²³ demonstra que crianças cirróticas na faixa etária acima dos 10 anos apresentam um consumo inadequado de zinco. No estudo de Gottschall *et al.*²⁴ foi observado que todos os pacientes com cirrose secundária ao vírus da Hepatite C tinham ingestão média de zinco abaixo de 35% da RDA.

Dentre todos os fatores que podem levar à deficiência de zinco, ressalta-se o uso de medicamentos diuréticos e corticóides (muitas vezes administrados em hepatopatas), os quais levam à alta excreção do mineral pela urina¹⁵. Além disso, as pesquisas relatam que a carência desse mineral no plasma é muitas vezes relacionada à quantidade de ácido fítico presente nas refeições dos indivíduos, substância antagonista à absorção do mineral²⁵.

Narkewicz *et al.*¹¹ observaram uma elevação das perdas renais em crianças com carência de zinco e portadoras de

doença hepática crônica. Já MacClain *et al.*²⁶ evidenciaram que o estresse ocasionado pela doença hepática crônica, juntamente com o aumento das citocinas no organismo, favoreceriam a deficiência desse mineral e, em pacientes cirróticos, sinais clínicos constatados poderiam ser atribuídos à deficiência de zinco, tais como: dificuldade de visão, perda de cabelo, falta de apetite, letargia mental, hipogeusia e hipogonadismo.

A deficiência de zinco também tem sido evidenciada em portadores de encefalopatia hepática e, neste caso, deve-se ao aumento da amônia plasmática no organismo²⁷. Portanto, destacam-se a importância de estudos relacionados à suplementação de zinco nesse grupo de paciente, especialmente quando a doença estiver descompensada²⁸⁻³⁰.

Na tabela abaixo estão apresentados os resultados de algumas pesquisas desenvolvidas com crianças e adolescentes com doença hepática crônica.

Tabela 1: Estudos que avaliaram zinco plasmático em pacientes pediátricos com hepatopatias crônicas

Resultados				
Autor e Ano	População de estudo	Pacientes (n) Zinco plasma	Grupo controle (n) Zinco plasma	P
Sharda e Bandari ³¹	Crianças com cirrose	76,10µg/dl ± 26,57 (n=20)	155,33µg/dl ± 5,04 (n=20)	<0,001
Hambidge <i>et al.</i> ³⁴	Crianças com atresia biliar extra hepática	56,80µg/dl ± 17,9 (n=45)	85,6µg/dl ± 10,8 *	<0,05
Narkewicz <i>et al.</i> ¹¹	Crianças à espera de transplante hepático	61,00µg/dl ± 20,00 (n=33)	-	-
Schneider ³²	Crianças e adolescentes com cirrose	75,44µg/dl ± 24,45 (n=30)	105,69µg/dl ± 19,46 (n=27)	<0,001
Pereira <i>et al.</i> ³³	Crianças e adolescentes com hepatite autoimune	71,91µg/dl ± 11,79 (n=23)	80,74µg/dl ± 10,92 (n=23)	<0,05

n: numero de pacientes

*não relata o numero de controles

Referindo-se ao estudo de Sharda e Bandari³¹, no qual foram analisados os minerais traços em crianças cirróticas, notou-se que o valor de zinco encontrado na população pesquisada (76,10µg/dl) estava dentro dos valores preconizados (> 70,00µg/dl)¹⁴. Nessa mesma linha, os estudos de Schneider³² e Pereira *et al.*³³, que pesquisaram crianças/adolescentes cirróticos e crianças/adolescentes com hepatite autoimune, respectivamente, revelaram que a quantidade de zinco encontrada (75,44 µg/dl e 71,91 µg/dl) também estava de acordo com o valor normal (> 70,00µg/dl)¹⁴.

Quanto ao estudo de Schneider³², foi encontrado 43% de deficiência de zinco no plasma de crianças e adolescentes, o que foi relacionado à gravidade da doença e presença de colestase. Vale ressaltar que mesmo os valores de zinco acima do valor normal, nesses estudos, eles encontram-se bem inferiores quando comparados aos encontrados no grupo controle.

Analisando o estudo de Hambidge *et al.*³⁴, que avaliaram exclusivamente o zinco plasmático de crianças com atresia de via biliar extra-hepática, observou-se que o valor encontrado

desse mineral (56,80µg/dl) foi bem abaixo do normal. Essa hipozincemia também foi verificada no estudo de Narkewicz *et al.*¹¹, onde foram analisadas crianças que aguardavam transplante de fígado, observando-se valor de zinco plasmático de 61,00µg/dl, nesse mesmo estudo, os autores mostraram que 48% da amostra apresentava deficiência desse mineral.

Saner *et al.*³⁵ avaliaram os níveis de zinco em crianças com doenças hepáticas crônicas, subdivididas em hepatite crônica ativa e persistente. A média de zinco sérico foi significativamente menor nos pacientes do que no Grupo Controle (11,2 µmol / L vs 12,7 µmol / L) e, quando os níveis de zinco sérico foram comparados entre os subgrupos de pacientes, observou-se que os portadores de hepatite crônica ativa apresentaram zinco sérico em patamares inferiores aos pacientes com hepatite crônica persistente (9,6 µmol / L vs 12,3 µmol / L, P < 0,05).

Chin *et al.*³⁶ avaliaram o estado nutricional de 27 crianças em lista de espera para transplante hepático e detectaram hipozincemia em 42% dos pacientes. No mesmo sentido, Sato *et al.*³⁷ avaliaram os níveis de zinco em crianças com atresia

biliar em diferentes estágios e encontraram redução nas concentrações de zinco hepático e sérico.

Contradizendo os estudos aqui apresentados, a pesquisa de Phillips *et al.*³⁸, realizada com crianças portadoras de doença hepática colestatária crônica no estágio final e à espera de transplante hepático, apresentou elevação do nível de zinco no tecido hepático, fato não compreendido.

O estudo experimental com ratos cirróticos revelou níveis de zinco inferiores no soro e no fígado em comparação aos outros animais que também eram cirróticos, mas recebiam suplementação de zinco²⁷.

Todos os estudos relatados sugerem que as crianças/adolescentes com doença hepática crônica têm um metabolismo de zinco alterado. O mineral parece se concentrar no fígado e não ser corretamente distribuído aos outros tecidos do corpo, ocasionando baixos valores desse mineral no plasma e no soro³². Hambidge *et al.*³⁴ consideram que a necessidade de zinco para crianças com doença hepática deveria ser cerca de 40% maior do que aquela considerada para crianças saudáveis. Devido aos fatores apresentados, os autores acreditam que a suplementação deste mineral poderia melhorar o nível de zinco nesses pacientes.

3 Conclusão

Considerando a importância do zinco para o organismo humano e sua alta taxa de deficiência em crianças e adolescentes portadores de doença hepática crônica, ratifica-se a necessidade de mais estudos nessa área, no intuito de esclarecer os mecanismos envolvidos nesta deficiência e oferecer mais embasamento teórico à comunidade científica, com vistas a instrumentar a adoção de estratégias terapêuticas aptas a minimizar os efeitos deletérios da deficiência de zinco nessa população.

Referências

- Schneider ACR, Pinto RB, Silveira TR. Determinação de risco nutricional e desnutrição por antropometria em crianças e adolescentes com cirrose. *Arq Gastroenterol* 2007;44(4). Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032007000400012>
- Fagundes EDT, Ferreira AR, Roquete MLV, Penna FJ. A criança com hepatopatia crônica: abordagem diagnóstica inicial. *Rev Med Minas Gerais* 2009;19(4):S28-S34.
- Maio R, Dichi JB, Burini RC. Consequências nutricionais das alterações metabólicas dos macronutrientes na doença hepática crônica. *Arq Gastroenterol* 2000;37(1):52-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032000000100011>.
- Mattar RHGM, Azevedo RA, Speridião PGL, Fagundes Neto U. Estado nutricional e absorção intestinal de ferro em crianças com doença hepática crônica com e sem colestatase. *J Pediatría* 2005;81(4):317-24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572005000500010>
- Cruz JBF, Soares HF. Uma revisão sobre o zinco. *Ensaio Ciênc* 2011;15(1):207-22.
- Toral N, Rhein SO, Cintas IP, Fisberg M. O papel do zinco na infância e adolescência. *Pediatr Mod* 2005;1(4):158-68.
- Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr* 1998;68(2):475-635.
- Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, Caro RA, Weill R, Boccio JR. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition* 2002;18:510-9.
- Szkurek EI, Bjornsson CS, Taylor CG. Dietary zinc deficiency and repletion modulate metallothionein immuno localization and concentration in small intestine and liver of rats. *J Nutr* 2001;131:2132-8.
- O'Dell BL. Role of zinc in plasm membrane function. *J Nutr* 2000;130: 432-36.
- Narkewicz MR, Krebs N, Korner F, Orban-Eller K. Connection of hypozincemia following liver transplantation in children is associated with reduced urinary zinc loss. *Hepatology* 1999;29(3):830-3.
- Fisberg M, Fernandes RL, Mittermeyer O, Rhein SO. Deficiência de zinco em pediatria. *Rev Nutr Pauta* 2001;48:50-6.
- Gibson RS, Heath AM, Limbaga MLS, Prosser N, Skeaff CM. Are changes in food consumption patterns associated with lower biochemical zinc status among women from Dunedin, New Zealand? *Br J Nutr* 2001;86:71-80.
- Mafrá D, Cozzolino SM. The importance of zinc in human nutrition. *Rev Nutr* 2004;17:79-87.
- Pereira TC, Hessel G. Deficiência de zinco em crianças e adolescentes com doenças hepáticas crônicas. *Rev Paul Pediatr* 2009;27(3):322-8.
- Prasad AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *J Am Coll Nutr* 1996;15(2):113-20.
- Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr* 2003;133:1473-76.
- Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):1062-71.
- Silva AP, Vitolo MR, Zara LF, Castro CF. Effects of zinc supplementation on 1-to-5-year-old children. *J Pediatr* 2006;82:227-31.
- Marques RC, Marreiro DN. Metabolic and functional aspects of zinc in Down syndrome. *Rev Nutr* 2006;19:501-10.
- Dornelles CTL, Wilasco MIA, Hammes TO, Vieira SMG, Goldani HAS. Terapia nutricional em crianças e adolescentes com cirrose: uma visão atual. *Rev HCPA* 2010;30(2):140-52.
- Franco LV. Papel del cinc em la nutrición. *Rev Mex Ped* 1995;62(4):157-64.
- Dornelles CTL, Santetti D, Wilasco MI, Kieling CO, Goldani HAS. Risco nutricional e desnutrição em crianças e adolescentes com cirrose: o papel da avaliação nutricional. *Rev AMRIGS* 2012;56(1):51-6.
- Gottschall CBA, Alvares-da-Silva MR, Camargo ACR, Burtett RM, Silveira TR. Avaliação nutricional de pacientes com cirrose pelo vírus da Hepatite C: a aplicação da calorimetria indireta. *Arq Gastroenterol* 2004;41(4):220-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032004000400004>
- Hambidge M. Underwood Memorial Lecture: human zinc homeostasis: good but not perfect. *J Nutr* 2003;133(1):1438-42.
- MacClain CJ, Marsano P, Burk R, Bacom B. Trace metals in liver disease. *Semin Liver Dis* 1991;11(4):321-39.
- Riggio O, Merl M, Capocaccial L, Caschera M. Zinc supplementation reduces blood ammonia and increases liver ornithine transcarbamyltransferase activity in experimental cirrhosis. *Hepatology* 1992;16(3):785-89.

28. Yoshida Y, Higashi T, Noursok, Nakamura S. Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 2001;55(6):349-55.
29. Chetri K, Choudhri G. Role of trace elements in hepatic encephalopathy: zinc and manganese. *Indian J Gastroenterol* 2003;22(2):528-30.
30. Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M. Zinc supplementation and amino acid nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996;23 (5):1084-82.
31. Sharda B, Bandari B. Studies of trace elements in childhood cirrhosis. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986;59(7):206-10.
32. Schneider ACR, Pinto RB, Froehlich PE, Hammes TO, Silveira TR. Baixas concentrações plasmáticas de zinco em pacientes pediátricos com cirrose. *J Pediatr* 2009;85(4):359-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572009000400015>
33. Pereira TC; Saron MLG; Carvalho WA, Vilela MM; Hoehr NF, Hessel G. Research on zinc blood levels and nutritional status in adolescents with autoimmune hepatitis. *Arq Gastroenterol* 2011; 48(1):62-5.
34. Hambidge KM, Krebs NL, Lilly G, Zerbe GO. Plasma and urine zinc in infants and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastr Nutr* 1987;6:872-77.
35. Saner G, Suoglu OD, Yigitbasi M, Sokucu S, Elkabes B. Zinc nutrition in children with chronic liver disease. *J Trace Elem Exp Med* 2000;13:271-6.
36. Chin SE, Shepherd RW, Thomas BJ, Cleghorn GJ, Patrick MK, Wilcox JA, *et al.* The nature of malnutrition in children with endstage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 1992;56:164-8.
37. Sato C, Koyama H, Satoh H, Hayashi Y, Chiba T, Ohi R. Concentrations of copper and zinc in liver and serum samples in biliary atresia patients at different stages of traditional surgeries. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:271-7.
38. Phillips MJ, Ackerley CA, Superina RA, Roberts EA, Filler RM, Levy GA. Excess zinc associated with severe progressive cholestasis in Cree and Ojibwa-Cree children. *Lancet* 1996;347:866-8.

