Deficiencia de zinc y metabolismo de los lípidos en el pulmón

Zinc deficiency and lipid metabolism in the lung

Ciminari, M. E.1, Gatica Sosa, C.delP.1, Lucero Barroso, P.V.2, Gómez N.N.1,2,3
1.Laboratorio de Morfofisiología- Área de Morfología-Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. UNSL / 2.Facultad de Medicina- Universidad Católica de Cuyo. Sede San Luis / 3.Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Biología, CONICET, San Luis- ngomez@unsl.edu.ar

Resumen

El estudio evalúa los efectos de la deficiencia de zinc sobre el metabolismo de los lípidos en el pulmón, particularmente en la síntesis de fosfatidilcolina, principal componente del surfactante pulmonar. En un modelo experimental con ratas Wistar, se observó que la dieta deficiente en zinc reduce significativamente el contenido de zinc sérico y pulmonar, altera la concentración de colesterol y fosfolípidos, e incrementa la actividad enzimática de la citidiltransferasa. Estos hallazgos sugieren que la carencia de zinc modifica la síntesis y secreción del surfactante, afectando la función pulmonar y evidenciando un posible vínculo con enfermedades respiratorias.
Palabras Claves: Zinc – Dieta – Pulmón – Surfactante – Fosfolípidos

Abstract

The study evaluates the effects of zinc deficiency on lung lipid metabolism, particularly on the synthesis of phosphatidylcholine, the main component of pulmonary surfactant. Using an experimental model with Wistar rats, it was found that a zinc-deficient diet significantly decreases serum and lung zinc content, alters cholesterol and phospholipid concentrations, and increases cytidylyltransferase enzyme activity. These findings suggest that zinc deficiency modifies surfactant synthesis and secretion, affecting lung function and indicating a potential link to respiratory diseases.
Keywords: Zinc – Diet – Lung – Surfactant – Phospholipids

Introducción

El zinc, microelemento esencial que pertenece a uno de los mayores subgrupos de micronutrientes, ha adquirido relevancia en los últimos tiempos, tanto en la nutrición como en la salud en general, especialmente durante el crecimiento y desarrollo de infantes y niños. Este micronutriente es esencial para todos los organismos vivos y participa en numerosas vías bioquímicas en las células humanas. La masa corporal humana contiene entre 2 a 3 g de zinc, y aproximadamente el 57% y el 29% del zinc corporal total existe en el músculo esquelético y el hueso, respectivamente. La ingesta inadecuada, la disminución de la absorción o el aumento de la pérdida de zinc pueden provocar una deficiencia de este oligoelemento (Hambidge y col. 2010; Kaur y col. 2014; Choi y col. 2018).

A su vez, el zinc tiene un rol muy importante como antioxidante, ya que previene la formación de radicales libres, protege las estructuras biológicas del daño y actúa en contra del estrés oxidativo (Bhowmik y col. 2010; Kumari y col. 2011; Chen y col., 2024).

La deficiencia del zinc se ha convertido en un relevante problema de salud mundial que puede deberse por una inadecuada ingesta, una disminución en su absorción, al aumento de requerimientos diarios, al incremento de su pérdida o a alguna enfermedad genética (Bhowmik y col. 2010). Se estima que más del 20% de los individuos del mundo tienen deficiencia de zinc, especialmente en los países desarrollados. Esta deficiencia puede afectar a bebés prematuros, niños con ingesta nutricional pobre, pacientes ancianos y también en individuos con anemia drepanocítica, anorexia nerviosa, fibrosis quística, enfermedades renales y hepáticas, diabetes, infección por HIV, alcoholismo crónico, entre otros cuadros (Hambidge y col. 2010; Hambidge 2010).

Menos conocidas y estudiadas son las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, como consecuencia de una dieta deficiente de zinc, con la actividad de enzimas lipogénicas hepáticas alteradas, así como altas concentraciones de lípidos séricos (Eder y Kirchgessner, 1995; Kettker y col. 2000).

Las superficies alveolares de los pulmones están revestidas por un complejo lipoproteico deno-

Deficiencia de zinc y metabolismo de los lípidos en el pulmón

Zinc deficiency and lipid metabolism in the lung

Ciminari, M. E.1, Gatica Sosa, C.delP.1, Lucero Barroso, P.V.2, Gómez N.N.1,2,3
1.Laboratorio de Morfofisiología- Área de Morfología-Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. UNSL / 2.Facultad de Medicina- Universidad Católica de Cuyo. Sede San Luis / 3.Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Biología, CONICET, San Luis- ngomez@unsl.edu.ar

minado surfactante, que consiste en un 90% de lípidos y un 5-10% de proteínas. Los lípidos del surfactante se extienden como una monocapa en la interfase aire-líquido, siendo la fosfatidilcolina el principal y más activo componente del surfactante. El surfactante es producido por las células alveolares tipo II o neumocitos tipo II, más específicamente en los cuerpos laminares, cuya estructura de laminillas internas posee una gran cantidad de una mezcla de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas (Revisado por Bernhard, 2016).
Se demostró que la deficiencia de zinc en ratas interfiere en la síntesis del surfactante en el pulmón (Vojnik y Hurley, 1977; Gómez y col, 2006). Por otro lado, el zinc tiene implicancias importantes para el asma y otras enfermedades inflamatorias, donde la barrera física es vulnerable y está comprometida. Un estudio realizado mediante metaanálisis de 34 trabajos publicados en humanos de diferentes edades y géneros concluyó que los niveles séricos de zinc son significativamente bajos en pacientes con asma bronquial (Mao y col., 2018). En otro trabajo realizado en niños con asma, el total de ellos tenían deficiencia de zinc y una disminución en la función pulmonar (Siripornpanich y col, 2022). Por otro lado, también la sibilancia, un signo relacionado con el asma, está ligada al bajo contenido de zinc (Uysayol y col., 2014).

Objetivo

Determinar si la deficiencia de zinc altera el metabolismo de los lípidos en pulmón, en particular la síntesis de fosfatidilcolina, el componente principal del surfactante pulmonar.

Metodología

Animales y dietas
Ratas Wistar macho adultas con un peso promedio de 200 ± 10 g, fueron divididas en dos grupos: uno de ellos fue alimentado con una dieta deficiente de zinc (DZ), que contenía 3 mg Zn/kg y el otro grupo control (Co) con dieta de una cantidad adecuada de zinc, suplementada con 30 mg Zn/kg, como $ZnCl_2$. Todos los otros componentes fueron constantes entre ambas dietas y fueron fortificadas con vitaminas y minerales de acuerdo con AIN-93M (Reeves y col, 1993), las dietas fueron ofrecidas ad libitum.
Los animales fueron mantenidos en jaulas individuales con un ciclo de luz: oscuridad (14:10h) a una temperatura de 22 a 24 °C. Los cuidados y tratamientos fueron aprobados por el Comité de Cuidado y Uso de Animales CICUA (Ord. CD 006/2).
A los dos meses de tratamiento los animales fueron sacrificados y previamente fueron anestesiadas, por vía intraperitoneal. La sangre para las mediciones hematológicas fue colectada en tubos con EDTA y para las determinaciones de Zinc sérico fue colectada en tubos lavados con HNO_3 y la concentración fue medida directamente aspirando una solución diluida (1:5 vol/vol) en un espectrofotómetro de absorción atómica. Los pulmones fueron rápidamente removidos, lavados con una solución salina 0,9% fría y pesados. Los sueros y las muestras de tejido fueron almacenados a -80°C hasta la realización de los análisis.

Análisis de zinc
Alícuotas de la dieta y el tejido pulmonar fueron colectados, evitando el contacto con metales. Cada muestra fue llevada a cenizas, y posteriormente se toman en ácido nítrico y posteriormente se cuantifica, como lo describen Clegg y col (1981). La concentración de zinc en estas muestras pretratadas y en el suero, fueron determinadas en un espectrofotómetro de absorción atómica (Modelo 5100, HGA-600, Graphite Furnace, Perkin Elmer).

Deficiencia de zinc y metabolismo de los lípidos en el pulmón

Zinc deficiency and lipid metabolism in the lung

Ciminari, M. E.1, Gatica Sosa, C.delP.1, Lucero Barroso, P.V.2, Gómez N.N.1,2,3
1.Laboratorio de Morfofisiología- Área de Morfología-Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. UNSL / 2.Facultad de Medicina- Universidad Católica de Cuyo. Sede San Luis / 3.Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Biología, CONICET, San Luis- ngomez@unsl.edu.ar

Análisis de lípidos
Los lípidos fueron extraídos del tejido pulmonar total, microsomas, cuerpos laminares y surfactante extracelular. Los lípidos totales fueron determinados por peso seco. Los lípidos fueron resuspendidos en una mezcla de hexano/isopropanol (3:2, vol/vol) con BHT como antioxidante (Hara y Radin, 1978). Se tomaron alícuotas para determinar fosfolípidos y medir el colesterol total (Sbel y col, 1952). Otra parte de los extractos fueron usadas para la separación de los diferentes tipos de lípidos en placas de TLC (Merk, Darmstad, Germany), usando hexano, éter dietílico y ácido acético (80:20:1 vol/vol/vol) en la corrida..

Análisis de composición de fosfolípidos
Los fosfolípidos fueron separados en placa de TLC, silica gel H y corridas en cloroformo/metanol/agua (65:25:4, vol/vol/vol) (Kuroki y Akino, 1991).

Ensayo de citidiltransferasa
Los pulmones de los diferentes grupos fueron usados para la separación del citosol y los microsomas del parénquima pulmonar, con el fin de realizar las determinaciones enzimáticas (Haagman y col, 1988).

Análisis estadísticos
Los valores fueron expresados como media ± DS. Las diferencias fueron consideradas negativas a un p<0, 05, luego de realizar un Test de Student.

Resultados

Análisis de zinc
El contenido de zinc en suero fue significativamente menor en las ratas deficientes de zinc (16 ± 1,4 µmol/L) respecto a los controles (21 ± 1,9 µmol/L) p<0,001. Así mismo el contenido de zinc en el pulmón también fue significativamente menor en las ratas deficientes de zinc (16,4 ± 2,4 µg/g), con respecto a los controles (25,4 ± 2,8 µg/g) p<0,001.

Lípidos totales, colesterol y triglicéridos en suero y pulmón
Se observó un incremento en los lípidos totales y colesterol y los triglicéridos no se modificaron en el suero de las ratas deficientes en zinc luego de dos meses de tratamiento. Los lípidos totales y el colesterol libre y esterificado se incrementaron, aunque los triglicéridos disminuyeron en el pulmón de las ratas deficientes en zinc (Tabla N°1).

µg/g de pulmón total	Control	Deficiente de zinc
Lípidos totales	6210 ± 560	7550 ± 107[a]
Colesterol total	2337 ± 349	3550 ± 74[a]
Colesterol libre	1853 ± 462	2595 ± 505[a]
Colesterol esterificado	444 ± 27.9	949 ± 23,8[b]
Triglicéridos	201 ± 8,7	96 ± 10[b]

Deficiencia de zinc y metabolismo de los lípidos en el pulmón

Zinc deficiency and lipid metabolism in the lung

Ciminari, M. E.1, Gatica Sosa, C.delP.1, Lucero Barroso, P.V.2, Gómez N.N.1,2,3
1.Laboratorio de Morfofisiología- Área de Morfología-Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. UNSL / 2.Facultad de Medicina- Universidad Católica de Cuyo. Sede San Luis / 3.Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Biología, CONICET, San Luis- ngomez@unsl.edu.ar

Los resultados se presentan como media ± DS; n=12 para cada caso. El zinc en el pulmón está expresado como µg/g de tejido. A lo largo de una fila, los valores con una letra diferente indican una diferencia significativa luego de un análisis de Test de Student. ap<0,01 y bp<0,001.

Composición de fosfolípidos en todo el pulmón y en los compartimentos intra y extracelulares
En el grupo de las ratas deficientes de zinc la concentración de fosfolípidos incrementó significativamente en el pulmón (P<0,01), mientras que en el surfactante extracelular disminuyó significativamente(P<0,01) respecto del grupo control (Figuras 1 y 2).

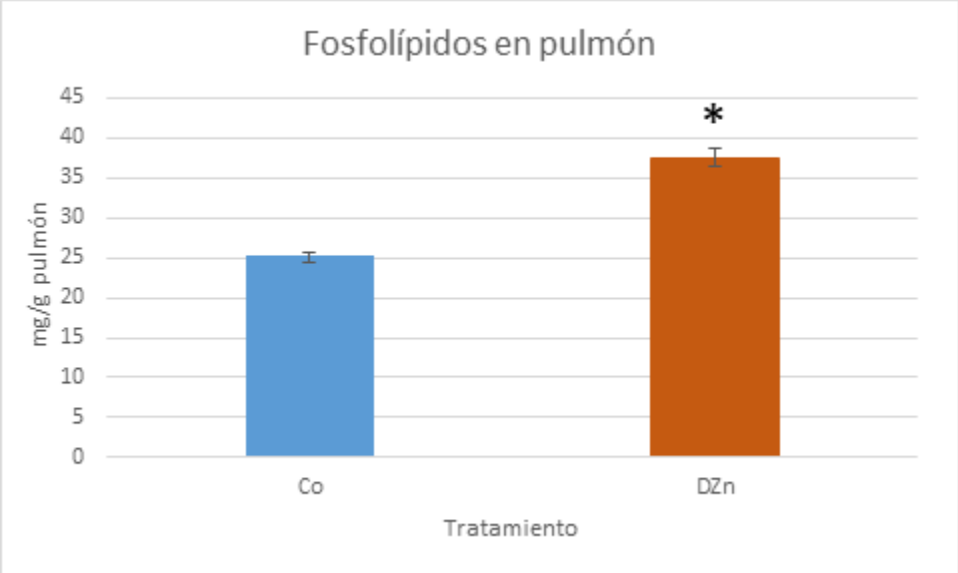


Figura N°1: concentración de fosfolípidos en pulmón. Los valores se presentan como la media ± DS. *P<0,01 vs Control.

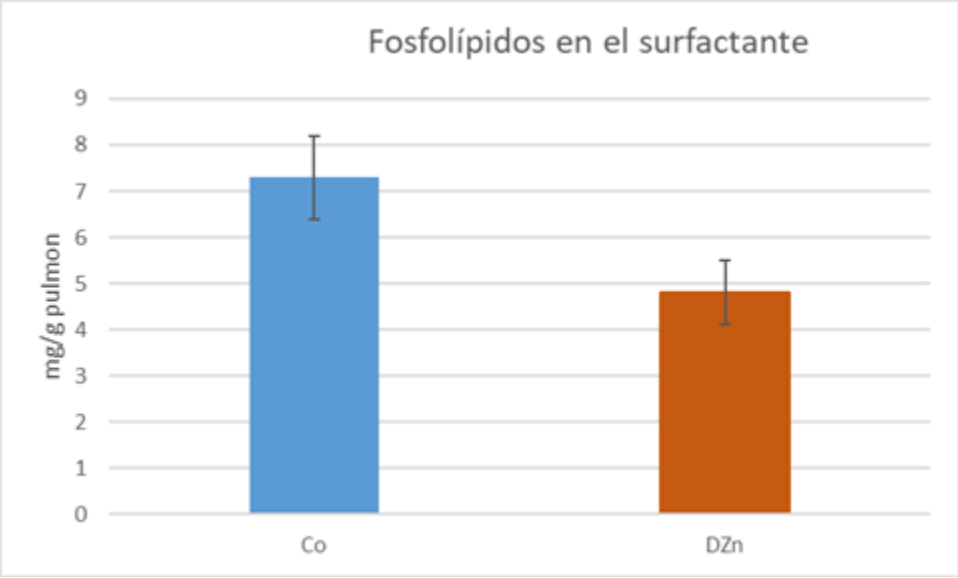


Figura N°2: concentración de fosfolípidos en el surfactante. Los valores se presentan como la media ± DS. *P<0,01 vs Control.

Deficiencia de zinc y metabolismo de los lípidos en el pulmón

Zinc deficiency and lipid metabolism in the lung

Ciminari, M. E.1, Gatica Sosa, C.delP.1, Lucero Barroso, P.V.2, Gómez N.N.1,2,3
1.Laboratorio de Morfofisiología- Área de Morfología-Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. UNSL / 2.Facultad de Medicina- Universidad Católica de Cuyo. Sede San Luis / 3.Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Biología, CONICET, San Luis- ngomez@unsl.edu.ar

La actividad de la enzima, que tiene lugar en la membrana del retículo endoplasmático, aumentó significativamente (P<0,001) en el pulmón de las ratas alimentadas con una dieta deficiente de zinc comparadas con el grupo control (Figura 3).

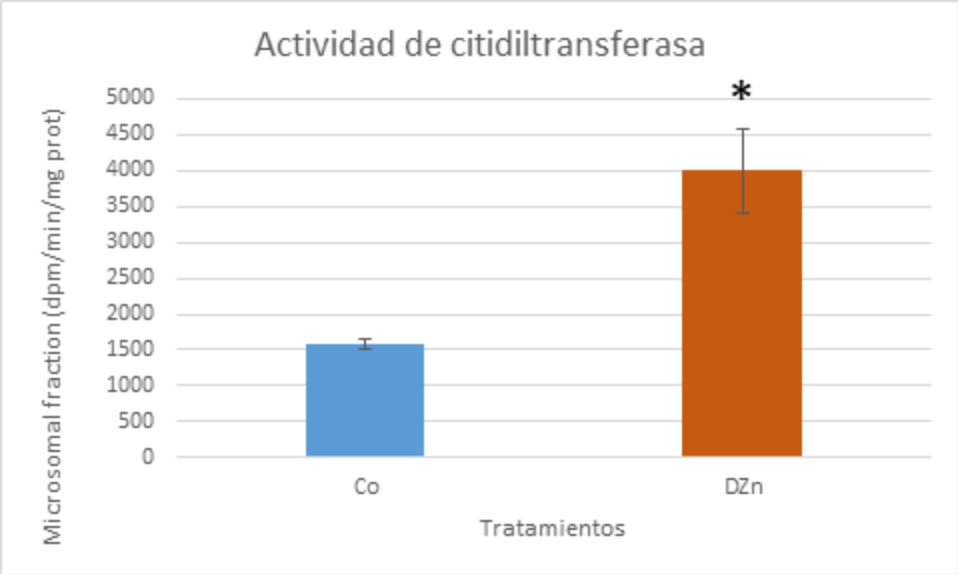


Figura N°3: Actividad de citidiltransferasa. Los valores se presentan como la media ± DS. *P<0,001 vs Control.

Discusión

Es un desafío determinar claramente la deficiencia de zinc, especialmente la deficiencia marginal de zinc. Los signos de deficiencia comunes del zinc son múltiples cambios generales, pero no específicos en el metabolismo, que incluyen estrés oxidativo crónico e inflamación. En segundo lugar, los cambios en su concentración son dinámicos, pero en muy escasa bibliografía se habla de este micronutriente y los cambios a nivel del metabolismo de los lípidos y en este caso de los lípidos del surfactante pulmonar (Chen y col., 2024).

Los resultados obtenidos en pulmones, luego de dos meses de tratamiento, demuestran que una dieta deficiente en zinc podría causar cambios en la síntesis, secreción y depuración (clearance) de los fosfolípidos en el surfactante.

El bajo contenido de fosfolípidos en el surfactante extracelular podría ser una consecuencia del incremento del reciclado por las células alveolares tipo II para la síntesis de novo de surfactante (O´Dell, 2000) o bien a la disminución de la secreción por parte de los cuerpos laminares.

En este modelo los lípidos totales y el colesterol libre y esterificado se observaron incrementados en las ratas deficientes de zinc. En ratas con una ingesta limitada de zinc (LZ), el colesterol esterificado, colesterol libre incrementaron significativamente con respecto a los controles (Gómez y col, 2006). El incremento en la fracción de colesterol LDL+VLDL en el grupo LZ, fue el responsable del aumento en el colesterol total (Gómez y col, 2006). En otro estudio realizado en ratones alimentados con una dieta deficiente de zinc, tuvieron concentraciones mayores de colesterol en las fracciones VLDL y HDL, y la suplementación con zinc disminuyó estas variables comparadas con los ratones controles (Reiterer y col, 2005).

El aumento de colesterol modificaría la síntesis de fosfatidilcolina a través de la estimulación de la actividad de citidiltransferasa (Shiratori et al. 1995; Gomez et al. 2006). Podría deberse a que la concentración de colesterol es una causa indirecta de la actividad incrementada de esta enzima, observada en los microsomas del pulmón de ratas deficientes en zinc.

En este estudio, la dieta deficiente en zinc incrementó la capacidad de producir fosfolípidos del

Ciminari, M. E.1, Gatica Sosa, C.delP.1, Lucero Barroso, P.V.2, Gómez N.N.1,2,3
1.Laboratorio de Morfofisiología- Área de Morfología-Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. UNSL / 2.Facultad de Medicina- Universidad Católica de Cuyo. Sede San Luis / 3.Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Biología, CONICET, San Luis- ngomez@unsl.edu.ar

surfactante. En otro estudio también se observó un incremento en la síntesis de fosfolípidos en ratas alimentadas con una dieta limitada en zinc (Gómez y col, 2006). Este aumento podría deberse al incremento del número de las células tipo II y/o al aumento de la actividad de las enzimas específicas, que sintetizan fosfolípidos. Otros estudios dan cuenta de que al epitelio alveolar dañado le sigue in vivo un estado de reparación o adaptación al daño, en el cual los neumocitos tipo II proliferan y como consecuencia la capacidad de producir los fosfolípidos del surfactante se incrementaría (Muller y Von Wichert, 1993). Por otro lado, se sabe que los cambios en el nivel de fosfolípidos comprometerían la integridad y función de las membranas celulares, porque dependen principalmente del balance de lípidos, específicamente de la proporción colesterol: fosfolípidos (Finney y col, 2000).

Esta situación está acompañada de un importante estrés oxidativo y nitrosativo, asociado a cambios morfológicos significativos, en el parénquima pulmonar (Gómez et al. 2003, 2006). Así mismo, Frey et al. (2000) demostraron que los fosfolípidos fragmentados incrementan en respuesta a varias formas de estrés oxidativo y fueron reportados en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, en el cual tanto la inflamación pulmonar, como la hiperoxia, eran frecuentes (Frey et al. 2000).

Al respecto, es escasa la información que hay en humanos, a pesar de que el síndrome de distrés respiratorio es muy frecuente en neonatos, sobre todo prematuros, y que esta situación es principalmente como consecuencia de la falta de surfactante. En un estudio realizado en 90 neonatos con distrés respiratorio, la suplementación con zinc mejoró significativamente el cuadro, tanto a nivel clínico, como los análisis de laboratorio, resultando en una disminución en los días de hospitalización y también en la asistencia mecánica respiratoria (Elfarargy y col, 2021).

Conclusiones

Este trabajo demuestra que la síntesis de fosfolípidos en pulmón se ve afectada por la deficiencia nutricional de zinc in vivo, luego de dos meses de tratamiento.

Las implicancias de una deficiencia de zinc son muy importantes cuando se diseñan intervenciones en políticas de salud pública y terapias que involucren suplementación de zinc. La mejora de nuestros conocimientos sobre la detección de la deficiencia de Zn podría generar beneficios sustanciales en cuanto a la eficacia de los suplementos nutricionales. Estas políticas de salud pública deben estar orientadas a grupos de alto riesgo o grupos con ciertas enfermedades, tales como el asma, el síndrome de distrés respiratorio agudo, entre otras.

Bibliografía

Chen B, Yu P, Chan WN, Xie F, Zhang Y, Liang L, Leung KT, Lo KW, Yu J, Tse GMK, Kang W, To KF. (2024). Cellular zinc metabolism and zinc signalling from biological functions to diseases and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther.2024; 9(1):6. doi:10.1038/s41392-023-01679-y.

Elfarargy MS, Al-Ashmawy GM, Abu-Risha S, Khattab H. Novel Adjuvant Therapy with Zinc Supplementation in Neonatal Respiratory Distress Syndrome. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. (2021); 21(12):2253-2259. doi:10.2174/1871530321666210729113515

Siripornpanich S, Chongviriyaphan N, Manuyakorn W, Matangkasombut P. Zinc and vitamin C deficiencies associate with poor pulmonary function in children with persistent asthma. Asian Pac J Allergy Immunol. (2022); 40(2): 103-110. https://doi.org/10.12932/ap-100620-0878