

## EFFECTO DEL ZINC EN LA OSTEOPATÍA, HEPATOPATÍA Y MIOPATÍA ALCOHÓLICA

DOCTORANDO: MARÍA DEL CARMEN DURÁN CASTELLÓN  
 DIRECTORES: DR. EMILIO GONZÁLEZ REIMERS,  
 DR. FRANCISCO SANTOLARIA FERNÁNDEZ  
 Y DR. MELCHOR A. RODRÍGUEZ GASPAR  
 FECHA DE LECTURA: 13 DE MAYO DE 2005.  
 CALIFICACIÓN: SOBRESALIENTE *CUM LAUDE*

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA,  
 DERMATOLOGÍA Y PSIQUIATRÍA.  
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA.  
 TENERIFE.

### INTRODUCCIÓN

El alcohol es un tóxico capaz de causar afectación multiorgánica (hueso, músculo, hígado, etc.). Los mecanismos fisiopatológicos principales mediante los cuales el alcohol induce lesión incluyen alteraciones en el metabolismo proteico, daño oxidativo, etc. La malnutrición coexiste frecuentemente con el alcoholismo y comparte con el alcohol mecanismos patogénicos similares.

En el alcohólico se describe una osteopatía caracterizada por pérdida de masa ósea y en cuya patogenia están involucrados diversos factores. El etanol no sólo produce lesión ósea por sí mismo, sino que también pueden contribuir otras circunstancias como la miopatía alcohólica, la disfunción hepática, la malnutrición o el hipogonadismo. En lo que respecta al efecto directo sobre el hueso, el etanol provoca alteraciones del metabolismo calcio-fósforo (hipocalcemia, hipomagnesemia, etc.), de los ejes hormonales que lo regulan (hiperparatiroidismo, hipovitaminosis D...), de otros ejes hormonales (hipercortisolismo) y del propio recambio óseo, afectado fundamentalmente a la formación ósea<sup>1</sup>. Se ha descrito disminución en la proliferación y activación de los osteoblastos<sup>2</sup> con disminución de la síntesis proteica y de ADN en estas células. Sin embargo, el papel sobre la reabsorción ósea es más discutido. En cuanto a los factores asociados al alcoholismo que pueden contribuir al daño óseo cabe destacar, por un lado, la miopatía alcohólica, y por otro la hepatopatía alcohólica. Se sabe que factores de tipo mecánico como el ejercicio anti-gravitatorio o la fuerza muscular disminuida pueden influir negativamente sobre el hueso y ocasionar una disminución de la masa ósea. No existe evidencia en la li-

teratura, sin embargo, que relacione la histología de la lesión muscular del alcohólico con la lesión ósea. Por último, la disfunción hepática puede provocar disminución de la síntesis de IGF-1 y vitamina D, y de esta manera influir en el recambio óseo.

El zinc es un oligoelemento cofactor de múltiples enzimas que intervienen en el metabolismo de las proteínas y de los ácidos nucleicos y posee propiedades antioxidantes, por lo que en teoría podría revertir o amortiguar la lesión orgánica inducida por el etanol. En los últimos años se han desarrollado estudios tanto experimentales, en los que se demuestra que el zinc pudiera revertir el efecto del alcohol sobre las células implicadas en el recambio óseo<sup>3,4</sup> como humanos, donde ha demostrado favorecer el crecimiento en niños<sup>5</sup>, aunque en este sentido los resultados han sido contradictorios.

### OBJETIVOS

Partiendo de estas premisas hemos perseguido los siguientes objetivos: analizar los efectos combinados y relativos del etanol y la malnutrición sobre el hígado, hueso y músculo, y el posible papel protector del zinc sobre dichas alteraciones, y analizar la posible influencia de la miopatía y hepatopatía alcohólica en el desarrollo de la lesión ósea.

### MATERIAL Y MÉTODO

Cuatro grupos de ratas Sprague Dawley alimentadas siguiendo el modelo de Lieber DeCarli: CTRL (18% proteínas), OH (18% proteínas + alcohol [36% del aporte energético]), HIPO (2% proteínas),

OHHIPO (2% proteínas + alcohol). Se incluyeron además 4 grupos similares a los que se añadió suplementos de zinc (227 mg/l): CTRL + ZN, OH+ZN, HIPO+ZN, OHHIPO+ ZN. Se realizó estudio histológico de músculo (área fibras tipo I, IIa, IIb), hueso (porcentaje de volumen óseo trabecular y porcentaje de osteoide) y del hígado (porcentaje de fibrosis y porcentaje de grasa). Se analizó la actividad de los sistemas antioxidantes (superóxido dismutasa [SOD] y glutathion peroxidasa [GPX] y se cuantificó la peroxidación lipídica (malonildialdehído [MLD] en músculo e hígado). Se determinó IGF-1, vitamina D, osteocalcina e hidroxiprolina.

### RESULTADOS

El área de las fibras tipo II estaba disminuida: ejerciendo un efecto independiente sobre las IIa la dieta hipoproteica (F = 22,1; p < 0,01) y el alcohol (F = 4,38; p < 0,05) y sobre las IIb la dieta hipoproteica (F = 6,53; p < 0,01). La actividad antioxidante aumentaba en todos los grupos tratados con alcohol (SOD, F = 11,47; p < 0,01; GPX F = 14,23; p < 0,01). La peroxidación lipídica estaba aumentada de manera significativa en los dos grupos de ratas OHHIPO (F = 12,99; p < 0,001). El volumen óseo trabecular estaba descendido en todos los grupos tratados con alcohol, ejerciendo éste un efecto independiente (F = 14,5; p < 0,01). Las ratas sometidas a dietas hipoproteicas más alcohol fueron las que menor proporción de osteoide presentaron. Ejercían un efecto independiente sobre esta variable tanto la dieta hipoproteica, disminuyéndola (F = 8,88; p < 0,01) como el zinc, aumentándola (F = 11,22;

$p = 0,001$ ). El porcentaje de osteoide relacionó directamente con parámetros de formación ósea: la osteocalcina y la vitamina D y relacionó de forma directa con el área de las fibras musculares tanto IIa ( $r = 0,32$ ;  $p = 0,018$ ) como IIb ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,012$ ). Ni el porcentaje de osteoide ni el del volumen óseo trabecular se relacionaron con la fibrosis o la grasa hepática. La osteocalcina estaba disminuida, ejerciendo sobre ella un efecto independiente tanto el alcohol ( $F = 46,79$ ;  $p < 0,01$ ) como la dieta hipoproteica ( $F = 44,96$ ;  $p < 0,01$ ) y se relacionó de forma directa con el peso final de los animales ( $r = 0,75$ ), el IGF-1 ( $r = 0,45$ ) y la vitamina D ( $r = 0,39$ ) con una  $p < 0,01$  en todos los casos. No hubo diferencias en los parámetros de reabsor-

ción ósea (PTH ni aclaramiento de hidroxiprolina).

## CONCLUSIONES

En nuestro modelo existe una osteopatía caracterizada por un detrimento de la masa ósea debido a un descenso de la formación ósea sobre la que el zinc puede tener un efecto protector, y en la que la miopatía podría ejercer algún papel patogénico, no así la lesión hepática. Encontramos además una miopatía caracterizada por atrofia de las fibras tipo II, que guarda relación con un aumento de la peroxidación lipídica y sobre la que el zinc no ejerce efecto alguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med.* 1989;86(3):382-8.
2. Klein RF, Fausti KA, Carlos AS. Ethanol inhibits human osteoblastic cell proliferation. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(3):572-8.
3. Yamaguchi M, Yamaguchi R. Action of zinc on bone metabolism in rats. Increases in alkaline phosphatase activity and DNA content. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(5):773-7.
4. Yamaguchi M, Kishi S. Zinc compounds inhibits osteoclast-cell formation at the earliest stage rat marrow culture but not osteoclast function. *Mol Cel Biochem.* 1996;158(2):171-7.
5. Díaz Gómez M, Doménech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jiménez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics.* 2003;111(5):1002-9.