

Programación temprana de alteraciones en el sistema del óxido nítrico renal y vascular inducidas por la deficiencia de cinc

MARIELA M. PLODER¹, ANALÍA L. TOMAT², ROXANA ELESGARAY³, ANDREA L. FELLET⁴, ANA M. BALASZCZUK⁵, MARÍA A. COSTA⁶, CRISTINA T. ARRANZ⁷

Recibido: 17/11/2008

Aceptado: 19/11/2008

Dirección para separatas:

Cristina Arranz
Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica
Junín 956 - Piso 7
(1113) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel. (5411) 4964-8280
Fax: (5411) 4508-3645
e-mail: carranz@ffyba.uba.ar

RESUMEN

Introducción

Numerosos estudios mostraron que la deficiencia nutricional durante la vida fetal y posnatal predisponen al desarrollo de patologías en la vida adulta, como la hipertensión arterial y las enfermedades renales. La distribución ubicua del cinc y sus propiedades químicas determinan su esencialidad en los sistemas biológicos.

Objetivos

Evaluar si las alteraciones renales y cardiovasculares en la vida adulta inducidas por la restricción moderada de cinc durante la vida fetal, la lactancia y/o el crecimiento se asocian con cambios en el sistema del óxido nítrico.

Material y métodos

Ratas Wistar hembra recibieron durante la preñez hasta el destete de las crías una dieta control o una baja en cinc. Luego del destete, las crías macho se asignaron al azar a dos grupos que recibieron una dieta control o una baja en cinc durante 60 días.

Resultados

Los resultados mostraron que el aporte insuficiente de cinc durante el crecimiento previo y/o posterior al destete indujo un aumento de la presión arterial y una disminución del volumen de filtrado glomerular en la vida adulta, asociados con una disminución del sistema del óxido nítrico renal y vascular. Además, el bajo aporte de este mineral durante la vida fetal indujo un peso menor al nacer, que se correlacionó en forma negativa con la presión arterial en la vida adulta.

Conclusiones

Este trabajo brinda evidencias importantes que sugieren que el aporte inadecuado de cinc durante el crecimiento prenatal y posnatal constituye un factor de riesgo cardiovascular y renal, dado que induce alteraciones en la regulación de la presión arterial y en la función renal en el individuo adulto.

REV ARGENT CARDIOL 2008;76:459-464.

Palabras clave > Presión arterial - Óxido nítrico - Riñón - Vasos sanguíneos - Cinc

Abreviaturas >	
Bb Madre dieta baja, cría dieta baja	NOS Óxido nítrico sintetas
Bc Madre dieta baja, cría dieta control	OMS Organización Mundial de la Salud
Cb Madre dieta control, cría dieta baja	PAS Presión arterial sistólica
Cc Madre dieta control, cría dieta control	UNICEF Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
NO Óxido nítrico	VGF Volumen de filtrado glomerular

Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina

Premio "Prof. Dr. Bernardo Houssay" al Mejor Trabajo de Investigación Básica en Cardiología 2008 (otorgado por el Consejo de Investigación Básica de la Sociedad de Cardiología)

Fuentes de apoyo: Este trabajo fue realizado con el aporte de la Universidad de Buenos Aires (UBACYT: B026), de la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (PICT: 12126) y de IQUIMEFA-CONICET, Argentina

¹ Licenciada en Ciencias Biológicas

² Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Área Fisiología. Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

³ Profesional asistente del CONICET. Ayudante de Primera de la Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

⁴ Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Área Fisiología. Investigadora asistente del CONICET. Jefa de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

⁵ Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Área Fisiología. Profesora Adjunta de la Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

⁶ Doctora de la Universidad de Buenos Aires, Área Fisiología. Investigadora Adjunta del CONICET. Profesora Adjunta de la Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

⁷ Investigadora independiente del CONICET. Profesora Asociada de la Cátedra de Fisiología. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, numerosos estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares pueden ser programadas en el útero. El aporte insuficiente de nutrientes y oxígeno durante la vida intrauterina, que limitan el crecimiento fetal, podrían inducir adaptaciones que alteran en forma permanente diferentes sistemas del organismo y que a largo plazo predisponen al desarrollo de enfermedades endocrinas, metabólicas, cardiovasculares y renales en la vida adulta. (1-3)

Uno de los problemas nutricionales que afecta a la población, principalmente a niños y a embarazadas, es lo que la OMS y el UNICEF han definido como desnutrición oculta: un conjunto de carencias específicas de micronutrientes que involucra a la deficiencia de cinc. (4, 5)

En la actualidad, los casos de deficiencia grave de cinc son poco comunes, mientras que su deficiencia moderada se ha informado notablemente. (6) Este micronutriente se encuentra ampliamente distribuido en una gran variedad de alimentos como carnes, pescados, mariscos, legumbres y cereales. Sin embargo, su deficiencia se debe principalmente a desequilibrios nutricionales en etapas de la vida en las cuales los requerimientos de cinc están aumentados, como el crecimiento, el embarazo y la lactancia. Además, se puede generar en enfermedades crónicas y por el consumo de dietas que se restringen a cereales, verduras y frutas, dado que las altas concentraciones de fitatos y de fibra en estos alimentos inhiben la absorción intestinal de cinc. (7-12)

En trabajos previos demostramos que la restricción dietética de cinc durante períodos críticos del desarrollo fetal y posnatal induce un aumento de la presión arterial y alteraciones de la función renal en la vida adulta, asociadas con la reducción de la superficie de filtración glomerular, la activación de procesos apoptóticos y el aumento del estrés oxidativo renal. (13-15)

Por otra parte, también hemos demostrado que una restricción de cinc durante el crecimiento posterior al destete induce alteraciones del sistema del óxido nítrico (NO) renal y vascular. (13, 14) Como es sabido, el NO es un gas altamente difusible sintetizado a partir de L-arginina por medio de las óxido nítrico sintetasas (NOS). (16, 17) Las tres isoformas de la NOS (neuronal, inducible y endotelial) presentan un *cluster* de cinc tiolato, en su interfase dimérica, que sería clave para mantener la actividad catalítica de la enzima. (18) Esta familia de enzimas se expresa en muchos tejidos del organismo, incluidos los vasos sanguíneos y el riñón. La producción de NO por las células endoteliales constituye un factor importante en la regulación del flujo sanguíneo y la presión arterial en mamíferos, ya que ejerce una acción relajante del músculo liso vascular. En el riñón, el NO cumple un papel importante en la regulación de la homeostasis

glomerular, vascular y tubular. (19-21) Por lo tanto, una disminución en su producción y/o su biodisponibilidad podría estar involucrada en las alteraciones vasculares y renales previamente observadas en animales expuestos a la restricción de cinc durante el crecimiento.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo de este trabajo fue determinar si el aporte inadecuado de cinc durante la vida fetal y la lactancia modifica la actividad de la NOS vascular y renal en la vida adulta y evaluar si el aporte adecuado de cinc durante el crecimiento posdestete puede revertir estas alteraciones del sistema del NO.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ratas Wistar hembra fueron apareadas con machos Wistar en edad fértil durante una semana. A partir de este momento, las madres recibieron durante los períodos de gestación y lactancia una dieta control que aportaba la dosis recomendada de cinc para esos períodos (C, 30 mg cinc/kg dieta) o una dieta baja en cinc (B, 8 mg cinc/kg dieta) para lograr una deficiencia moderada de este micronutriente.

Las crías fueron destetadas a los 21 días de vida posnatal. En ese momento, las crías macho provenientes de cada madre fueron asignadas al azar a dos grupos que recibieron una dieta control (grupos Cc y Bc) o una dieta baja en cinc (grupos Cb y Bb) durante 60 días (vida adulta).

Los animales tuvieron libre acceso a las dietas y al agua desionizada. Ambas dietas contenían los nutrientes necesarios para la etapa de crecimiento de acuerdo con lo especificado por AIN-93, excepto en el contenido de cinc. La composición de las dietas experimentales y las recomendaciones nutricionales según AIN-93 para roedores en crecimiento se detalla en la Tabla 1.

Los animales fueron criados en jaulas de acrílico individuales, en un ambiente de humedad y temperatura controladas y con un ciclo luz-oscuridad de 12 horas en el Bioterio de la Cátedra de Nutrición y Bromatología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. El cuidado de los animales se llevó a cabo según las normas de los National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, the American Physiological Society "Guiding Principles in the Care and Use of Animals," y con la regulación argentina 6344/96 de la Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Se determinaron los pesos corporales de las madres durante los períodos de gestación y lactancia y los pesos de las crías el día posterior al nacimiento y a los 60 días.

El consumo de alimento de las madres y de las crías se determinó como la diferencia entre el peso de alimento del día en que se llenó el comedero y el peso de alimento determinado dos días después, durante todo el experimento. El consumo de alimento de las madres y de las crías se expresó como el consumo promedio diario registrado durante los períodos estudiados.

A los 60 días se midió la presión arterial sistólica (PAS) de las crías por el método indirecto con un polígrafo Grass (model 79H, Grass Instrument Co., Quincy, MA, USA). Luego se colocaron los animales en jaulas metabólicas de acrílico para la recolección de muestras de orina durante 24 horas. Al día siguiente, luego de sacar a los animales de las jaulas metabólicas, se extrajo sangre de la cola de las ratas. La sangre fue anticoagulada con heparina y posteriormente centrifugada para obtener las muestras de plasma.

Tabla 1. Recomendaciones nutricionales para roedores en crecimiento y composición de dietas experimentales (g/kg de dieta)

Dieta	AIN-93	Control	Baja
Caseinato de potasio*	200	200	200
Aceite de soja	70	70	70
Mezcla de minerales†	35	35	-
Mezcla de minerales - libre de cinc‡	-	-	35
Mezcla de vitaminas§	10	10	10
Colina	1	1	1
Dextrina	684	684	684
Cinc&	0,03	0,03	0,008

* Caseinato de potasio, contenido/100g: 85,1 g de proteínas.

† Composición (g/kg mezcla): Carbonato de calcio (357), fosfato monobásico de potasio (196), cloruro de sodio (74), sulfato de magnesio 7 hidratado (146,9), citrato férrico de amonio (6,06), cloruro de cinc (1,79), sulfato de manganeso 1 hidratado (0,92), sulfato cúprico 5 hidratado (0,63), yodato de potasio (0,0078), selenato de sodio anhidro (0,1025), paramolibdato de amonio 4 hidratado (0,008), sacarosa molida (162).

‡ Composición: Idéntica a la mezcla de minerales pero sin cloruro de cinc.

§ Composición (g/kg mezcla): Ácido nicotínico (3), pantotenato de calcio (1,6), piridoxina HCl (0,7), tiamina-HCl (0,6), riboflavina (0,6), ácido fólico (0,2), vitamina B12, cianocobalamina (2,5), vitamina E, *all-rac*-alfa-tocoferil acetato, 500 IU/g (15), vitamina A *all-trans*-retinil palmitato, 500 IU/g, (0,8), vitamina D3, colecalciferol, 400 IU/g (0,25), vitamina K filoquinona (0,075), sacarosa molida (974.655).

& El contenido de cinc presente en la dieta baja resulta de la presencia de trazas de cinc en los otros componentes de la dieta.

Los animales fueron sacrificados por decapitación y se les extrajeron ambos riñones y la aorta torácica para medir la actividad de la NOS, para lo cual se utilizó L-[U14C]-arginina como sustrato.

El volumen de orina se determinó gravimétricamente. El volumen de filtrado glomerular (VFG) se estimó mediante la depuración de creatinina, para lo cual se determinaron las concentraciones de creatinina en plasma y en orina por el método colorimétrico (Laboratorio Wiener).

Las concentraciones de cinc en el alimento, el plasma y el tejido renal se determinaron por espectrofotometría de absorción atómica a una longitud de onda de 213,9 nm (22) (espectrofotómetro Varian, modelo Spectr AA-20). El material de referencia NIST RM 8435 (leche entera en polvo) se sometió a un tratamiento idéntico para verificar la exactitud y reproducibilidad del método analítico. Todo el material de laboratorio se lavó previamente con ácido nítrico (20%) y agua desionizada.

La actividad de la NOS se determinó como la cantidad de [¹⁴C] L-citrulina generada a partir de [¹⁴C] L-arginina, por gramo de tejido por minuto en la arteria aorta torácica y la corteza y la médula renales como se describió previamente. (23, 24)

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como la media \pm ESM (error estándar de la media). Se utilizó el *software* Prism (Graph Pad Software, Inc., San Diego CA, USA) para el análisis estadístico. Los datos se analizaron mediante ANOVA seguido *a posteriori* de la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples. Se utilizó el análisis de regresión lineal para determinar las relaciones entre el peso al nacer y la PAS a los 60 días en los grupos Cc y Bc, la actividad de la

NOS en la corteza renal y el VFG a los 60 días, la PAS y el VFG a los 60 días en todos los animales. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las madres alimentadas con dieta control o baja en cinc presentaron pesos corporales similares antes del parto (C: 407 ± 16 versus B: 380 ± 23 g) y al momento del destete de las crías (C: 299 ± 10 versus B: 298 ± 7 g).

Dado que no se observaron diferencias en el consumo diario de alimento entre ambos grupos de madres durante los períodos de gestación y lactancia (gestación: C: 22 ± 2 versus B: 19 ± 2 g/día; lactancia: C: 43 ± 9 versus B: 40 ± 2 g/día), no fue necesario introducir en este trabajo un grupo de alimentación pareado (madres que reciben igual cantidad de dieta control que el que consumieron las madres con dieta baja en cinc).

Las crías macho nacidas de madres que fueron alimentadas con la dieta baja en cinc durante los períodos de gestación y lactancia presentaron pesos menores el día posterior al nacimiento con respecto a las crías nacidas de madres controles (C: $7,7 \pm 0,1$ versus B: $6,8 \pm 0,2$ g; $p < 0,01$). Sin embargo, al final del período de dieta (60 días), los animales expuestos a la deficiencia moderada de cinc durante el crecimiento previo y/o posterior al destete presentaron pesos corporales semejantes al grupo control (Cc: 400 ± 10 g; Cb: 379 ± 11 g; Bc: 390 ± 19 g; Bb: 373 ± 12 g).

No se observaron diferencias en el consumo diario de alimento entre los diferentes grupos experimentales (Cc: $22,2 \pm 0,9$ g/día; Cb: $21,3 \pm 0,8$ g/día; Bc: $22,9 \pm 0,9$ g/día; Bb: $23,0 \pm 0,9$ g/día), razón por la cual no fue necesario introducir en este trabajo un grupo de alimentación pareado.

En la Tabla 2 se detallan los niveles de cinc en plasma y tejido renal determinados durante el tratamiento dietético. Las crías nacidas de las madres alimentadas con una dieta baja en cinc durante la gestación y la lactancia presentaron concentraciones menores de cinc plasmático el día del destete con respecto a las crías nacidas de madres control. A los 60 días postdestete, los animales que durante el crecimiento recibieron una dieta baja en cinc (grupos Cb y Bb) mostraron concentraciones menores de cinc en plasma respecto de los animales alimentados con una dieta control (grupos Cc y Bc). La deficiencia moderada de este micronutriente indujo una reducción del contenido de cinc en el tejido renal de los animales Bb y Cb en comparación con el de las ratas Cc y Bc.

Los animales expuestos a la restricción de cinc durante la gestación, la lactancia y/o el crecimiento postdestete presentaron valores mayores de PAS a los 60 días con respecto al grupo control (Figura 1). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los valores de este parámetro entre los grupos Cb, Bc y Bb. Se observó además una correlación negativa

	Cc	Cb	Bc	Bb
Cinc en el plasma (mg/dl)				
Destete	128 ± 8	128 ± 7	90 ± 7*†	83 ± 3*†
Día 60	168 ± 13	110 ± 7*‡	140 ± 10	98 ± 8*‡
Cinc en el tejido renal (mg/dl)				
Día 60	27 ± 1	19 ± 1*‡	25 ± 2	18 ± 1*‡

Cc: Madre dieta control, cría dieta control. Cb: Madre dieta control, cría dieta baja. Bc: Madre dieta baja, cría dieta control. Bb: Madre dieta baja, cría dieta baja. *p < 0,05 versus Cc; † p < 0,05 versus Cb; ‡ p < 0,05 versus Bc; n = 10 para cada grupo.

Tabla 2. Concentraciones de cinc en el plasma y el tejido renal

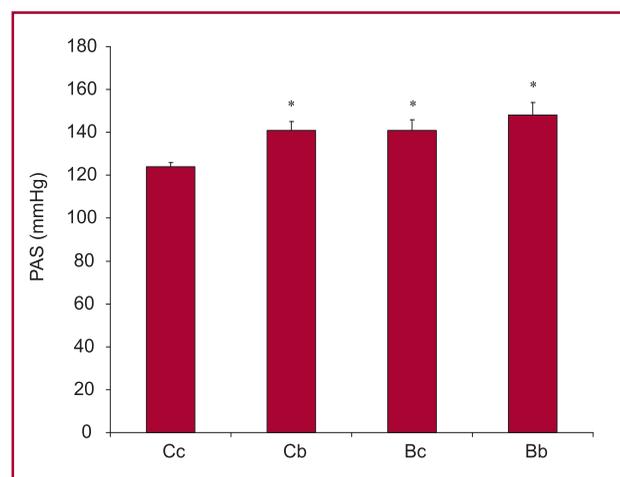


Fig. 1. Presión arterial sistólica (PAS) a los 60 días de tratamiento dietético. Cc: Madre dieta control, cría dieta control. Cb: Madre dieta control, cría dieta baja. Bc: Madre dieta baja, cría dieta control. Bb: Madre dieta baja, cría dieta baja. * p < 0,05 versus Cc; n = 10 para cada grupo.

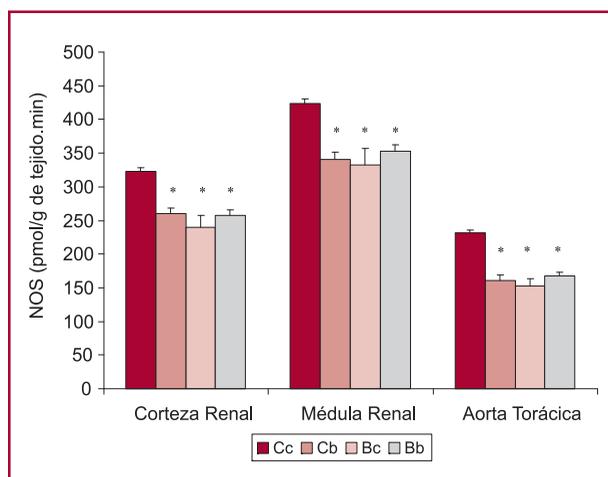


Fig. 2. Actividad de la NOS en la aorta torácica y el riñón a los 60 días de tratamiento dietético. Cc: Madre dieta control, cría dieta control. Cb: Madre dieta control, cría dieta baja. Bc: Madre dieta baja, cría dieta control. Bb: Madre dieta baja, cría dieta baja. * p < 0,001 versus Cc; n = 10 para cada grupo.

entre el peso al nacer y la PAS a los 60 días en los animales Cc y Bc ($r = 0,8305$; $p < 0,001$).

En la Figura 2 se representan los resultados de la actividad de la NOS en la aorta torácica y el riñón de los animales Cc, Cb, Bc y Bb al final del período experimental. La restricción moderada de cinc durante la vida prenatal, la lactancia y/o el crecimiento posdestete indujo una disminución de la actividad de la NOS en la aorta torácica, la médula y la corteza renales, sin diferencias significativas en la actividad de la enzima entre los animales Cb, Bc y Bb en ninguno de los tejidos estudiados. Además, los animales Cb, Bc y Bb mostraron valores menores de VFG con respecto al grupo Cc (Figura 3) y se observó una correlación positiva entre la actividad de la NOS en la corteza renal y el VFG ($r = 0,6131$; $p < 0,001$), así como una relación inversa entre la PAS y el VFG a los 60 días ($r = 0,7639$; $p < 0,01$).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio son trascendentes, ya que demuestran que la deficiencia moderada de cinc durante la vida fetal, la lactancia y/o el crecimiento induce un aumento de la presión arterial y alteracio-

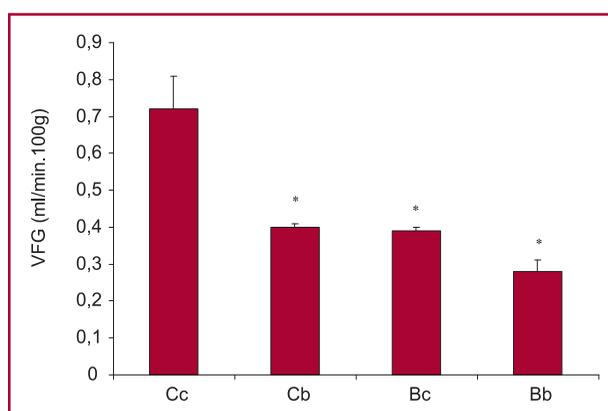


Fig. 3. Volumen de filtrado glomerular (VFG) a los 60 días de tratamiento dietético. Cc: Madre dieta control, cría dieta control. Cb: Madre dieta control, cría dieta baja. Bc: Madre dieta baja, cría dieta control. Bb: Madre dieta baja, cría dieta baja. * p < 0,01 versus Cc; n = 10 para cada grupo.

nes de la función renal en la vida adulta, asociadas con una disminución en la actividad del sistema del NO vascular y renal.

En nuestro modelo experimental se observó que la restricción moderada de este nutriente durante la vida fetal y la lactancia indujo un peso menor al nacer y un aumento de la presión arterial en la vida adulta. La correlación negativa observada entre el peso al nacer y la PAS a los 60 días están de acuerdo con muchos estudios de programación fetal en seres humanos y en animales. (25) Si bien los mecanismos involucrados no se han esclarecido hasta el momento, se postula que el crecimiento intrauterino restringido no sólo da por resultado un peso bajo al nacer, sino también en alteraciones en el desarrollo de órganos, como el riñón y el endotelio vascular, involucrados en la regulación de la presión arterial. (1, 26) En trabajos previos realizados en este modelo experimental evidenciamos una disminución en el número y en las áreas glomerulares. (15)

Por otra parte, si bien la restricción de cinc durante la preñez indujo un peso bajo al nacer, se observó que estos animales alcanzaron pesos semejantes a los de las crías nacidas de madres controles en la vida adulta. Nuestros resultados corroboran trabajos previos que indican que un crecimiento posnatal acelerado también constituye un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en seres humanos adultos. (27-30)

Los mecanismos que conducen al incremento de la presión arterial en los animales que durante algún período de su vida recibieron una restricción dietética de cinc parece que son diferentes y dependientes de las adaptaciones generadas durante períodos críticos del desarrollo. La relación negativa observada entre el volumen de filtrado glomerular y la presión arterial en la vida adulta sugiere que alteraciones de la función renal podrían contribuir al aumento de la presión arterial.

Nuestros resultados muestran que el bajo aporte de cinc durante la vida fetal y posnatal temprana promueve una disminución de la actividad del sistema del NO vascular y renal en la vida adulta, aun cuando el aporte adecuado de este mineral se restablezca luego del destete.

La disminución en la actividad de la NOS vascular y renal podría estar relacionada con una disponibilidad menor de cinc para la formación adecuada del *cluster* de cinc-tiolato, que es clave para mantener su actividad catalítica. (31)

El aumento del estrés oxidativo sistémico y renal, previamente comunicado en este modelo, podría ser uno de los factores que contribuiría a disminuir la biodisponibilidad del NO vascular y renal. (13-15) Se ha demostrado además que el aumento de las especies reactivas del oxígeno puede producir el desacople de la NOS y una síntesis menor de NO. (32-34)

Asimismo, nuestros resultados fortalecen la hipótesis de que el peso bajo al nacer y la hipertensión en la vida adulta se encuentran asociados con alteraciones de la función endotelial. En otros modelos de programación fetal se observó una alteración en la relajación

vascular dependiente del NO endotelial y una actividad menor de la NOS en la arteria aorta. (35, 36)

En el presente estudio, la disminución de la actividad de la NOS en la arteria aorta torácica podría sugerir una disfunción endotelial, lo cual contribuiría al desarrollo de hipertensión arterial y podría inducir alteraciones en la capacidad de los vasos de conducción para regular cambios en el flujo sanguíneo y en las fuerzas de rozamiento.

La disminución de la actividad del sistema del NO renal a su vez podría tener un papel importante en las anomalías hemodinámicas renales observadas en este modelo experimental. La correlación positiva entre el VFG y la producción de NO en la corteza renal sugiere que la deficiencia de cinc durante diferentes etapas del crecimiento podría contribuir a la disminución del filtrado glomerular mediante una reducción en la actividad de la NOS glomerular.

El aporte adecuado de cinc durante el crecimiento postdestete logró restituir las concentraciones de cinc renal, pero no fue suficiente para normalizar los niveles de la PAS y del VFG. Es probable que esto se deba a alteraciones inducidas *in utero* que no pudieron corregirse, como el número de nefronas y la actividad del sistema NO vascular y renal.

Este trabajo demuestra que la deficiencia moderada de cinc durante períodos críticos del desarrollo constituye un quebranto nutricional que puede contribuir, junto con otros factores, a determinar los valores de la presión arterial y la capacidad funcional renal en la vida adulta.

SUMMARY

Early Programming of Alterations in Renal and Vascular Nitric Oxide System Induced by Zinc-Related Deficiencies

Background

Several studies have reported that nutritional deficiencies during fetal and postnatal life predispose to the development of diseases such as hypertension and renal disorders during adulthood. The ubiquitous distribution of zinc and its chemical properties determine their essentiality in the biological systems.

Objectives

To assess whether renal and cardiovascular alterations induced by moderate zinc restriction during fetal life, lactation period and/or growth are associated with changes in the nitric oxide system.

Material and Methods

Female Wistar rats received low zinc diet or control diet from the beginning of pregnancy up to weaning. After weaning, male offspring were randomly fed with low zinc diet or control diet for 60 days.

Results

Zinc deficiency through pre-weaning and post-weaning growth induced increase in blood pressure and reduced

glomerular filtration volume in adult life; these findings were associated with reductions in renal and vascular nitric oxide system. In addition, low zinc intake during intrauterine life induced low birth weight offspring which had a negative correlation with blood pressure in adulthood.

Conclusions

Zinc deficiency during prenatal and postnatal growth constitutes a risk factor for cardiovascular and kidney diseases as it induces alterations in blood pressure and renal function regulation in adult life.

Key words > Blood Pressure - Nitric Oxide - Kidney - Blood Vessels - Zinc

Agradecimientos

Los autores del presente trabajo agradecemos la valiosa colaboración técnica de: Luciana Veiras, Agustín González, María Débora López Ferrucci, Estefanía Prentki, Sebastián Finella (Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires), Adriana Weisstaub (Cátedra de Nutrición, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires), Héctor Fasoli (Facultad de Ciencias Fisicomatemáticas e Ingeniería, Universidad Católica Argentina) y la colaboración en el trabajo administrativo de Sandra Landín (IQUIMEFA-CONICET).

BIBLIOGRAFÍA

- McMillen JC, Robinson JS. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev* 2005;85:571-633.
- Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1-R10.
- Hoppe CC, Evans RG, Moritz KM, Cullen-Mc Ewen LA, Fitzgerald SM, Dowling J, et al. Combined prenatal and postnatal protein restriction influences adult kidney structure, function and arterial blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292: 462-9.
- Carmuega E. Transición epidemiológica y nutricional de la Argentina. Documento país presentado en el taller subregional OPS/OMS transición nutricional en la región de las Américas. Quito. Ecuador, 1996.
- O'Donnell AM, Carmuega E. Transición nutricional de los niños en la Argentina. *Boletín CESNI*, 1998.
- Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000;130:1344S-9S.
- Vallee BL, Falchuck KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol. Rev* 1993;73:79-105.
- Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *Journal of Nutrition* 2000;130:1447S-54S.
- Prasad AS, Fitzgerald JT, Hess JW, Kaplan J, Pelen F, Dardenne M. Zinc deficiency in elderly patients. *Nutrition* 1993;9:218-24.
- Prasad AS. Zinc deficiency in women, infants and children. *Am Coll Nutr* 1996;15:113-20.
- Nishi Y. Zinc and growth. *J Am Coll Nutr* 1996;15:340-4.
- Ploysangam A, Falciglia GA, Brehm BJ. Effect of marginal zinc deficiency on human growth and development. *J Trop Pediatr* 1997;43:192-8.
- Tomat AL, Weisstaub AR, Jauregui A, Piñeiro A, Balaszczuk AM, Costa MA, et. al. Moderate zinc deficiency influences arterial blood pressure and vascular nitric oxide pathway in growing rats. *Pediatr Res* 2005;58:672-6.
- Tomat AL, Costa MA, Girgulsky LC, Veiras L, Weisstaub AR, Inserra F, et. al. Zinc deficiency during growth: influence on renal function and morphology. *Life Sci* 2007;80:1292-302.
- Tomat AL, Inserra F, Veiras L, Vallone MC, Balaszczuk AM, Costa MA, et. al. Moderate zinc restriction during fetal and postnatal growth of rats: effects on adult arterial blood pressure and kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;295:R543-9.
- Förstermann U, Klelnert H. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoformas. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995;352: 351-64.
- Elfering SL, Sarkela TM, Giulivi C. Biochemistry of mitochondrial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 2002;277:38079-86.
- Förstermann U, Klelnert H. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoformas. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995;352:351-64.
- Kone BC. Nitric oxide synthesis in the kidney: isoforms, biosynthesis, and functions in health. *Semin Nephrol* 2004;24:299-315.
- Ortiz PA, Garvin JL. Interaction of O₂⁻ and NO in the thick ascending limb. *Hypertension* 2002;39:591-6.
- Mattson DL. Importance of the renal medullary circulation in the control of sodium excretion and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R13-27.
- Perkin EC. Analytical method for atomic absorption spectrophotometry. Perkin Elmer Corp., Norwalk; 1971.
- Costa MA, Loria A, Elesgaray R, Balaszczuk AM, Arranz C. Role of nitric oxide pathway in hypotensive and renal effects of furosemide during extracellular volume expansion. *J Hypertens* 2004;22:1561-9.
- Costa MA, Elesgaray R, Loria A, Balaszczuk AM, Arranz C. Atrial natriuretic peptide influence on nitric oxide system in kidney and heart. *Regul Pept* 2004;118:151-7.
- Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290:R1-R10.
- Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004;23:588S-595S.
- Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000;36:790-4.
- Rich-Edwards JW, Kleinman K, Michels KB, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, et al. Longitudinal study of birth weight and adult body mass index in prediction risk of coronary heart disease and stroke in woman. *BMJ* 2005;330:1115.
- Faberberg B, Bondjers L, Nilsson P. Low birth weight in combination with catch-up growth predicts the occurrence of the metabolic syndrome in men at late middle age: The Atherosclerosis and Insulin Resistance Study. *J Intern Med* 2004;256:254-9.
- Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, Reunamen A, Osmond C, Barker D. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;133:176-82.
- Zou MH, Shi C, Cohen RA. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest* 2002;109:817-26.
- Grunfeld S, Hamilton CA, Mesaros S, McClain SW, Dominiczak AF, Bohr DF, et al. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension* 1995;26:854-7.
- Modlinger PS, Wilcox CS, Aslam S. Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. *Semin Nephrol* 2004;24: 354-65.
- Alderton Wk, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357:593-615.
- Brawley L, Poston L, Hanson M. Mechanisms underlying the programming of small artery dysfunction: review of the model using low protein diet in pregnancy in the rat. *Arch Physiol Biochem* 2003;111:23-35, a.
- Brawley L, Itoh S, Torrens C, Barker A, Bertram C, Poston L, et al. Dietary protein restriction in pregnancy rats induced hypertension and vascular effects in rat male offspring. *Pediatr Res* 2003;54:83-90, b.