

Effetti della ossigenoterapia iperbarica sui livelli sierici ed urinari dello zinco in pazienti con lesioni dermiche

F. PORTOLANO¹, M. MARMO^{1, 2}, C. LUONGO¹, M. MANGRELLA² e F. ROSSI²

Effects of the hyperbaric oxygen-therapy on the seric and urinary levels of zinc in patients with dermic lesions.

The Authors report the result of their research on zinc variations in patients in treatment with Hyperbaric Oxygen-therapy (2 ATA), with dermic, metabolic or traumatic lesions. Statistically significant variations were noted about the seric zinc, while the urinary zinc did not change significantly. According to the Authors' hypothesis, the zinc variations have to be reported to an augmented activity to the Zn-dependent enzymes, in order to the production of free radicals of the oxygen.

Key words: Hyperbaric oxigen-therapy - Zinc - SOD.

Attualmente l'ossigenoterapia iperbarica (OTI) è utilizzata in patologie ad etiopatogenesi diverse. Molte sono le conoscenze sugli effetti dell'O₂ iperbarico a livello di vari organi e apparati; inoltre è ampiamente documentato che l'OTI induce aumento della produzione dei radicali liberi dell'ossigeno. Poche sono, invece, le conoscenze sugli effetti dell'OTI sugli oligoelementi, fra cui lo zinco.

Lo zinco è un oligoelemento essenziale per gli squilibri di numerose funzioni biologiche. Per secoli empiricamente impiegato (gli antichi Egizi, per esempio, utilizzavano l'ossido

*Università degli Studi di Napoli «Federico II»
¹Istituto di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (Servizio di Terapia Iperbarica),
 I Facoltà di Medicina e Chirurgia
²Istituto di Farmacologia e Tossicologia
 I Facoltà di Medicina e Chirurgia*

di zinco per la cura delle ustioni e delle ferite) solo verso la seconda metà dell'Ottocento, si cominciò a comprenderne l'importanza ¹. Alcuni A. ritengono lo Zn fondamentale nel normale processo di cheratizzazione; infatti, in animali a dieta povera di zinco si manifestano lesioni cutanee paracheratosiche, che scompaiono con la reintegrazione dello Zn. Inoltre, numerose indagini sperimentali su animali hanno messo in evidenza altre manifestazioni patologiche legate alla carenza dello Zn: anoressia, paracheratosi con alopecia, alterazioni ematologiche con linfopenia ed aumento dell'ematocrito, disturbi del comportamento, ipoammoniemia, diminuzione dei livelli plasmatici della vitamina A, delle ribonucleasi, della fosfatasi alcalina, della latticodeidrogenasi, diminuita sintesi di mucopolisaccaridi e ridotta sintesi di DNA e proteine ². Una grave deficienza di Zn si riscontra soprattutto nella Acrodermatite enteropatica, rara affezione ereditaria a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da dermatosi periofiale e distale, alopecia totale, fotofobia, blefarite e diarrea cronica.

Indirizzo per la richiesta di estratti: M. Marmo - Istituto di Farmacologia e Tossicologia dell'Università di Napoli, Via Costantinopoli, 16 - 80100 Napoli.

TABELLA I. — Alcuni enzimi Zn-dipendenti.

Enzima	Metallo %	Metallo/proteina gm-atomi/mole	Coenzima/proteina moli/mole	Metallo/coenzima g-at./mole
Anidrasi carbonica	0,2-0,3	1 (?2)	—	—
Carbossipeptidasi	0,18	1	—	—
Alcol deidrogenasi (livelli)	0,18	4	4(DPN)	1 Zn/DPN
Alcol deidrogenasi (fegato equino)	0,18	2	2(DPN)	1 Zn/DPN
Glutammico deidrogenasi	0,02-0,03	2-4	2-4(DPN)	1 Zn/DPN
Lattico deidrogenasi	0,07	—	—	—
Fosfatasi alcalina (rene di maiale)	0,15	—	—	—
Fosfatasi alcalina (<i>E. coli</i>)	0,17	2,1	—	—

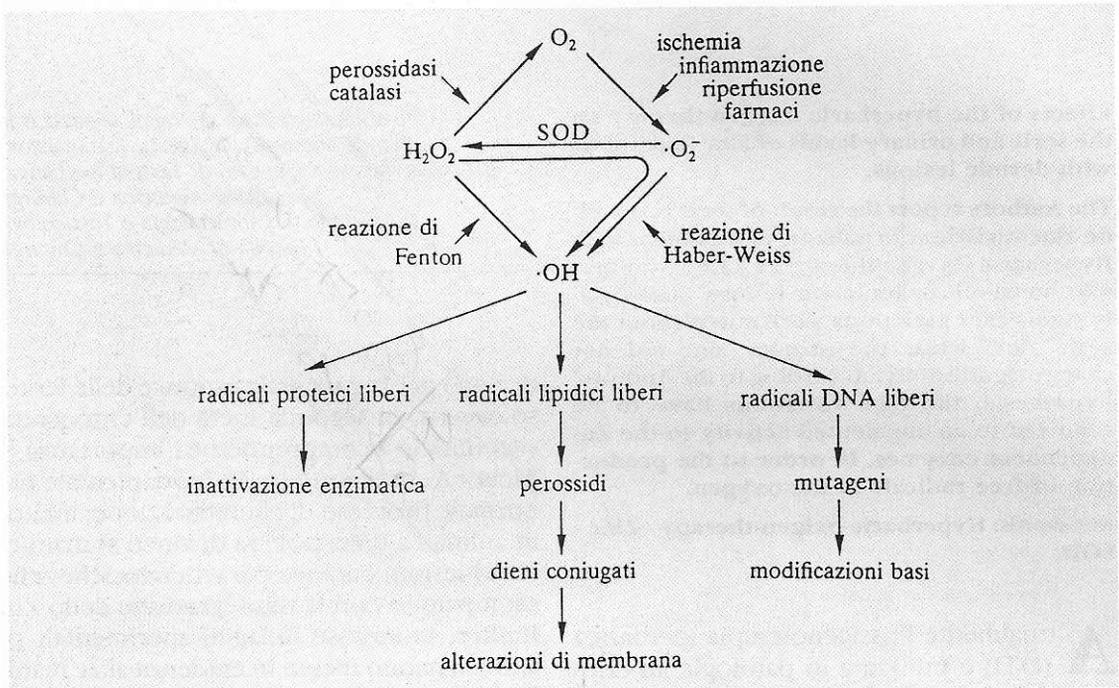


Fig. 1. — Formazione dei radicali liberi dell'ossigeno e loro ruolo in varie patologie.

Il contenuto dello Zn nell'organismo è di circa 1,5-2 g con presenza maggiore in alcuni organi come fegato, ossa, rene, retina, prostata, muscolo scheletrico, liquido seminale; a livello della pelle è presente maggiormente nell'epidermide rispetto al derma³.

Nell'uomo il fabbisogno giornaliero di Zn è di circa 10-15 mg/die; le principali fonti di introduzione sono la carne, il pesce e le uova. Le concentrazioni plasmatiche di zinco vanno da 0,80 a 1,05 mg/l; vi è, inoltre, una varia-

zione circadiana nella concentrazione plasmatica del metallo con un massimo tra le 8 e le 10 del mattino ed un minimo notturno tra le 2 e le 6. Nelle donne il livello plasmatico è più basso che negli uomini e risente dell'assunzione di estrogeni. La sua eliminazione avviene per via fecale, ma anche per via renale, biliare e attraverso il sudore.

Lo zinco, oltre ad essere parte di oltre 200 enzimi come l'anidrasi carbonica, la carbossipeptidasi A e B, la fosfatasi alcalina, l'alcol

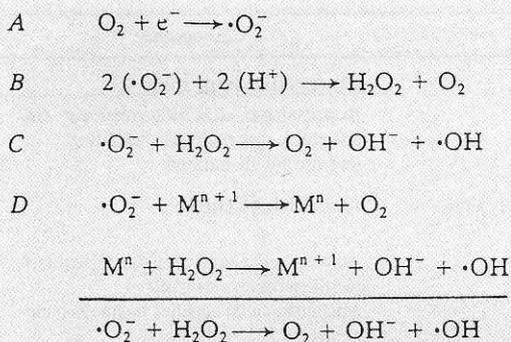


Fig. 2. — Reazioni di trasformazione dei radicali derivati dall'ossigeno: A) riduzione dell'ossigeno; B) mutazione spontanea del radicale superossido; C) reazioni di Haber-Weiss; D) reazione di Fenton (da Haber-Weiss, modificata).

deidrogenasi, la gliceraldeide 3-fosfatodeidrogenasi, ecc. (tab. I), è anche un importante cofattore di enzimi implicati nel catabolismo di alcuni radicali liberi dell'ossigeno, quali le superossido dismutasi (SOD) (fig. 1 e 2).

La SOD è uno degli enzimi più importanti nella difesa delle cellule dalle azioni biologiche lesive esercitate dai radicali liberi (tab. II e fig. 3); è una metallo-proteina presente nell'uomo, sia a livello cellulare che plasmatico, contenente rame e zinco nel sito attivo¹.

A livello mitocondriale vi è una variante dell'enzima caratterizzata dalla presenza di uno ione manganese (Mn-SOD) nel sito attivo.

Quando si verificano, a livello tissutale, lesioni con turbe della perfusione e dell'ossigenazione, oltre all'intervento di radicali liberi che determinano gravi alterazioni cellulari, entrano in gioco anche meccanismi di difesa, metaboliti e vascolari, atti a favorire la guarigione. A tale proposito è stato dimostrato che, in queste situazioni, l'aumento della pressione può favorire la guarigione, mentre la sua riduzione inibisce la riparazione⁴⁻⁸.

Infatti J. Niinikoski ha dimostrato che nel ratto la resistenza allo stiramento delle ferite aumenta dal 18 al 70% con l'aumentare delle concentrazioni dell'ossigeno ambientale, e che, quando l'ossigeno veniva somministrato alla concentrazione del 70%, il migliora-

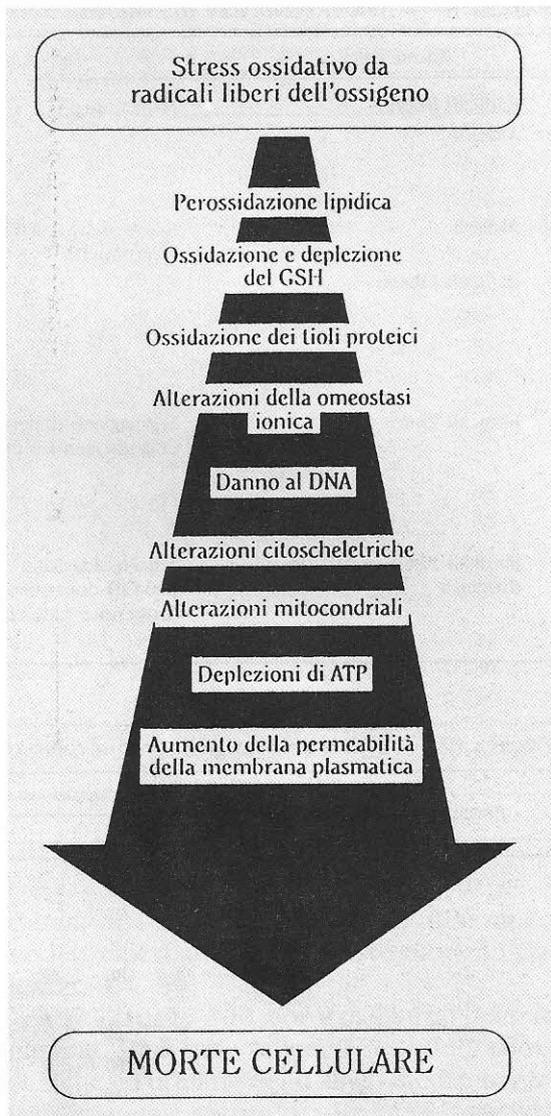


Fig. 3. — Riassunto schematico delle ipotesi multifattoriali del danno cellulare da radicali liberi.

mento della resistenza allo stiramento era circa del 35% superiore a quello dei controlli^{9 10}.

Quindi è da presumere che nei processi lesivi, in cui può essere un accumulo di radicali liberi, la somministrazione di O₂ iperbarico può stimolare quelle attività *scavenger* da parte delle SOD e dei suoi cofattori, zinco prima di tutti¹¹.

Lo scopo del presente lavoro è stato di va-

TABELLA II. — Azioni biologiche dei radicali liberi.

Agente chimico	Tipo di azione	Conseguenze
Radicali liberi Aldeidi	Mutazioni	Espressione impropria Repressione dell'informazione trasportata, anomalia di funzione Possibilità di cancro
Aldeidi	<i>Cross-linking</i> (alterate connessioni chimiche)	Perdita di elasticità
Radicali Liberi		Aumento del rapporto proteine insolubili/proteine solubili Aumento della rigidità tissutale (sclerosi) Maggiore tendenza alla lacrimazione
Radicali liberi	Formazione di perossidi inorganici d'idrogeno e radicali liberi	Perossidazione lipidica Inibizione dei macrofagi Danno di membrana Danno di enzimi di membrana Formazione di lipofuscina
Radicali liberi perossido d'idrogeno	Auto-ossidazione con formazione di 6-OH-dopamina, perossido d'idrogeno e radicali liberi	Distruzione di neuroni dopaminergici cerebrali Declino della funzione immunocompetente

TABELLA III. — Effetti dell'ossigenoterapia iperbarica (OTI) sulla concentrazione sierica dello zinco.

Paziente	Valore basale	Concentrazione sierica dello zinco ($\mu\text{g}/\text{dl}$) ai seguenti giorni dall'inizio della OTI				
		I	V	X	XV	XX
1)	143	112	96	78	71	50
2)	125	95	52	32	28	28
3)	127	96	77	65	62	60
4)	83	80	86	80	65	62
5)	95	91	52	46	32	30
6)	75	75	70	68	67	60
7)	112	110	78	67	58	57
8)	155	98	98	100	89	90
9)	54	61	57	57	45	40
10)	110	98	96	60	54	52
11)	98	97	79	75	65	68
12)	78	77	75	55	34	28
13)	118	100	100	98	89	70
14)	46	40	37	38	38	32
15)	95	52	50	45	41	41
16)	77	70	68	67	65	56
17)	140	118	118	100	98	67
18)	110	98	76	70	70	71
19)	89	80	85	76	67	60
20)	118	110	89	67	60	56
MT \pm e.s.	102,4 \pm 6,4	*87,9 \pm 4,6	*76,9 \pm 4,5	*67,2 \pm 4,2	*59,9 \pm 4,3	*53,9 \pm 3,6

* $p < 0,01$ rispetto ai valori basali.

TABELLA IV. — Effetti dell'ossigenoterapia iperbarica (OTI) sulla concentrazione urinaria dello zinco.

Paziente	Valore basale	Concentrazione sierica dello zinco ($\mu\text{g/dl}$) ai seguenti giorni dall'inizio della OTI				
		I	V	X	XV	XX
1)	19	24	34	34	34	40
2)	84	67	156	140	131	128
3)	80	65	85	80	91	100
4)	19	16	19	21	41	54
5)	17	17	24	23	38	41
6)	127	75	130	140	135	121
7)	43	31	141	141	131	141
8)	44	22	28	19	24	71
9)	74	127	78	77	78	122
10)	84	121	120	131	141	150
11)	137	75	130	130	170	168
12)	138	75	74	78	77	77
13)	84	68	60	64	60	60
14)	150	88	71	70	68	60
15)	86	67	155	140	128	128
16)	44	26	19	25	74	21
17)	19	25	28	32	30	27
18)	43	38	36	30	27	24
19)	91	96	112	100	121	130
20)	84	90	100	121	130	130
MT \pm e.s.	73,3 \pm 9,3	61,3 \pm 7,3 n.s.	80,0 \pm 10,7 n.s.	79,8 \pm 10,5 n.s.	84,1 \pm 10,5 n.s.	89,6 \pm 10,5 n.s.

n.s. = non significativo ($p > 0,01$).

lutare gli effetti dell'ossigenoterapia iperbarica sul comportamento dello zinco in pazienti che presentavano quadri di lesioni dermiche traumatiche e metaboliche, con una situazione, quindi, di stasi venosa e/o linfatica da diminuita circolazione periferica, con conseguente accumulo di cataboliti tossici responsabili, insieme all'ipossia tissutale, del ridotto trofismo cutaneo ¹².

Materiali e metodi

Sono stati ammessi allo studio 20 pazienti (10 di sesso maschile e 10 di sesso femminile) di età compresa tra i 20 ed i 60 anni, di 68 kg di peso circa, affetti da lesioni dermiche traumatiche e metaboliche, i quali non assumevano alcun tipo di farmaco. I pazienti sono stati sottoposti per 20 giorni a terapia quotidiana con O₂ iperbarico; ogni seduta, della

durata di 1 h, con O₂ a 2 ATA, utilizzando un letto iperbarico monoposto modello Galeazzi.

A 1, 5, 10, 15 e 20 giorni dall'inizio del trattamento sono state valutate le concentrazioni sieriche ed urinarie dello zinco mediante metodo manuale secondo 5-Br-PAPS e successive letture allo spettrofotometro.

L'analisi statistica dei risultati è stata eseguita con il metodo di Burn *et al.* e Snedecor e Cochran; i dati sono espressi come media \pm errore standard con livelli di significatività calcolati con il «t» test di Student per dati appaiati; sono stati considerati significativi i valori di $p < 0,01$.

Risultati

Il trattamento con ossigenoterapia iperbarica a 2 ATA per 20 giorni consecutivi, ha de-

terminato una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,01$) e progressiva (già a partire dal primo giorno di trattamento) della concentrazione sierica dello zinco (tab. III) ed un aumento statisticamente non significativo ($p > 0,01$) della concentrazione urinaria dello zinco a partire dal V giorno di trattamento (tab. IV).

Discussione e conclusioni

I nostri risultati hanno documentato che in pazienti con lesioni dermiche l'ossigenoterapia iperbarica modifica il *turnover* dello zinco.

Il ruolo dello zinco nella cicatrizzazione delle ulcere cutanee è ancora oggi non ben conosciuto, anche se è documentata la sua azione biologica a livello delle membrane cellulari; aumenta la stabilità di membrana, forse formando dei mercaptidi stabili a partire dai gruppi SH; controlla il processo di perossidazione dei lipidi, soprattutto lisosomiali, proprio attraverso l'attività della superossido dismutasi, enzima che ha, come cofattore, lo zinco stesso.

Pertanto, in conclusione, alla luce di queste considerazioni sullo zinco, per spiegare la riduzione significativa della sua concentrazione sierica, associata all'aumento non significativo della concentrazione urinaria osservata durante l'ossigenoterapia iperbarica, possiamo avanzare due ipotesi: 1) che l'aumento del consumo di zinco sia dovuto alla elevata attività delle SOD e/o di altri enzimi Zn-dipendenti, chiamati in causa nel catabolismo dei radicali liberi; 2) che lo zinco venga consumato in maggiore quantità perché utilizzato direttamente nei processi di guarigione delle ferite.

Abbiamo in corso altre ricerche per verificare queste ipotesi.

Riassunto

Gli Autori riportano i risultati delle loro ricerche sulle variazioni sieriche ed urinarie dello zinco in pazienti con lesioni dermiche, metaboliche o traumatiche, sottoposti ad ossigenoterapia iperbarica. Sono state osservate, in questi pazienti riduzioni statisticamente significative dello zinco sierico ed aumento non significativo a carico di quello urinario. La diminuzione dello zinco sierico, secondo l'ipotesi degli A., è prevalentemente da correlare all'esaltata attività degli enzimi Zn-dipendenti, chiamati in causa dalla formazione dei radicali liberi dell'ossigeno, dovuta all'O₂-terapia iperbarica.

Parole chiave: Ossigeno iperbarico - Zinco - Superossido dismutasi (SOD).

Bibliografia

1. Marano G, Morisi G. Zinco. Firenze: Enc Med Ital USES Ed, 1988.
2. Granito G, Esposito C, Campitello S, Mammi P, Cesarano P. La zincoemia totale e frazionata in portatori di ulcere alle gambe. *Chron Derm* 1988; 19:4.
3. Fileccia R, Paradisi M, Guarnieri D. Il solfato di zinco nella terapia dermatologica sistemica. *Chron Derm* 1988; 19:2.
4. Chvapil M, Stankova L, Weldy P *et al.* The role of zinc in the function of some inflammatory cells. In: Brewer GJ, Prasad AS, eds. Zinc metabolism: Current aspects in health and disease. New York: Liss, 1977.
5. Chvapil M. New aspects in the biological role of zinc: a stabilizer of macromolecules and biological membranes. *Life Sc* 1973; 13:1041.
6. Chvapil M, Zukpski CF, Hattler BG *et al.* Zinc and cells. In: Prasad AS, ed. Trace elements in human health and disease. New York: Acad Press, 1976.
7. Chvapil M, Hurych J, Ehrlichova E. The influence of various oxygen tensions upon proline hydroxylation and the metabolism of collagenous and non collagenous proteins in skin slices. *J Physiol Chem* 1968; 349:211.
8. Chvapil M. Zinc and wound healing. Symposium of zinc. In: Zederfeldt B, ed. Lund, Sweden: A.B. Tika, 1974.
9. Niinikoski J, Heughan C, Hunt TK. Oxygen tensions in human wounds. *J Surg Res* 1972; 12:77.
10. Niinikoski J. Effect of oxygen supply on wound healing and fatness of experimental granulation tissue. *Acta Physiol Scand* 1969; 334(Suppl.):1.
11. Luongo C. Ossigenoterapia iperbarica. The Practitioner (Ed italiana) 1986; 94:53.
12. Marmo E. Farmacologia generale e speciale. Torino: UTET, 1991.