

# História zinku – moderná detektívka?

D. Mináriková, P. Minárik

## Súhrn

Doba od objavenia esenciálneho významu zinku pre ľudský organizmus je pomerne krátka, ale veľmi intenzívna. Početné štúdiá a výskum potvrdzujú univerzálnosť tohto stopového prvku a jeho zapojenie do početných fyziologických procesov. Deficit Zn sa významne podieľa na globálnych ochoreniach. Aj keď závažný deficit je vo vyspelých krajinách výnimočný, nedostatočný nutričný príjem Zn vedúci k menej akútnym prejavom nedostatku má vysokú prevalenciu. Článok podáva prehľad objavenia deficitu Zn u človeka, v ktorom kľúčovú úlohu zohral prof. Ananda S. Prasad, M.D. Súčasne naznačuje, že terapeutické využitie tohto prvku má veľký budúci potenciál.

## Kľúčové slová

zinok – deficit zinku – terapia zinkom – A. S. Prasad

## Summary

**History of zinc – a modern detective story?** The time from discovery of the essential importance of zinc for the human body is relatively short, but very intensive. Numerous studies and research confirm the universality of this trace element and its involvement in numerous physiological processes. Zinc deficiency is reported to contribute significantly to the global diseases. Although severe zinc deficiency is rare in developed countries, inadequate dietary zinc intake leading to the less acute deficiency symptoms has a high prevalence. The article reviews the discovery of zinc deficiency in humans, in which prof. Ananda S. Prasad, M.D. played a key role. It also indicates that the therapeutic use of this element has great potential for the future.

## Keywords

zinc – zinc deficiency – zinc therapy – A. S. Prasad

## KTO JE ANANDA S. PRASAD?

O veľkých objavoch niekedy rozhodne náhoda. Avšak treba byť na ňu dobre pripravený vedomosťami, záujmom, vytrvalosťou a pracovitosťou. Bolo to tak aj v prípade prof. Ananda S. Prasada, ktorého právom môžeme považovať za objaviteľa esenciálneho významu zinku (Zn) pre zdravie človeka. Prof. Prasad, lekár indického pôvodu, v roku 1957 úspešne ukončil doktorandské štúdium na Univerzite v Minnesote, USA. Mladý zaniietený lekár sa chcel venovať hematológii. Nemôžeme sa preto čudovať jeho prvotnému sklamaniu nad ponukou, ktorú dostal od prof. Reimanna na začiatku sľubne sa rozbiehajúcej kariéry. Išlo o dvojročný pobyt v novootvorenej univerzitnej nemocnici v chudobnej iránskej provincii Šíráz. Prof. Reimann určite netušil, čo všetko svojou ponukou spôsobí, ale správne odhadol, že dva roky nie sú až také dlhé v profesionálnej kariére a každá príležitosť môže byť užitočná. Prasad ponuku nakoniec prijal a už o dva týždne ho v Šíráze čakal rébus,

ktorý dramaticky ovplyvnil jeho život. Moderná detektívka objavenia Zn a jeho úlohy v ľudskom organizme sa začala [1].

## MÔŽE ZA TO ZINOK?

Dvadsaťjedenročný pacient, ktorého Prasadovi priviedol iránsky lekár J. A. Halsted, vzrastom a vývojom pripomínal 8 – 10-ročného chlapca; mal výraznú rastovú a pohlavnú retardáciu, nevyvinuté pohlavné sekundárne znaky, drsnú kožu na tvári, znaky mentálnej retardácie a výraznú anémiu. Práve tá robila Prasadovi najväčší problém. Nedala sa totiž vysvetliť deficitom železa, to by u pacienta musela nastať ťažká strata krvi. Navyše anémiu z nedostatku železa nikdy nesprievádza rastová a pohlavná retardácia. Tento pacient nebol jediný a za pár dní mal Prasad ďalších 12 pacientov s rovnakými symptómami, ktorých začal intenzívne a detailne vyšetrovať. V ich podrobnej anamnéze ho zaujali najmä informácie, ako sa títo pacienti stravujú – ich potrava bola veľmi jednoduchá a nutrične chudobná,

jedli výlučne chlieb z nekvasenej múky, takmer žiadne mliečne výrobky a mäso, zriedka zeleninu. Navyše ľudia z chudobných oblastí Iránu bežne konzumovali hlinu (medicínsky sa tento jav označuje ako geofágia; ide o určitú anomáliu, avšak v niektorých civilizáciách sa aj dnes považuje za úplne normálny typ správania a prijímania potravy). **Fytáty** (prítomné v rastlinnej potrave) a **organické fosfáty** (prítomné v hline a zeminách) **vytvárajú nerozpustné komplexy so stopovými prvkami**, ktoré sa potom nevstrebávajú a dochádza k ich deficitu. Tvorba takýchto komplexov bola známa v prípade železa, ale že by sa týkala aj iných príbuzných alebo podobných stopových prvkov? V riešení rébusu Prasadovi pomohla jednoduchá periodická tabuľka chemických prvkov a tip nie náhodou padol na Zn. O tom bolo už dávnejšie známe, že je dôležitý pre rast húb *Aspergillus niger* (publikované už roku 1869), rastlín (1926), potkanov (1934) či hydiny (1958). V roku 1955 sa publikovala spojitosť Zn a para-

keratózy pri ošipáných. Ale že by Zn bol nevyhnutný aj pre človeka? V čase, keď už nebolo pochyb o esenciálnom význame železa či jódu pre zdravie človeka, Zn absolútne nebol predmetom takéhoto uvažovania [2].

## KEĎ SA HYPOTÉZA STANE REALITOU

V roku 1961 Prasad publikoval 16-stránkový článok „*Syndrome of Iron Deficiency, Anemia, Hepatosplenomegaly, Hypogonadism, Dwarfism, and Geophagia.*“ v prestížnom časopise *American Journal of Medicine* [3]. Veľmi podrobne v ňom opísal symptómy, ktorými trpelo asi 10 % obyvateľstva v Šíráze a ktoré sa dovtedy nepovažovali za komplexný zdravotný problém. V článku Prasad predstavil aj svoje hypotézy, že ich možnou príčinou by mohol byť nutričný deficit Zn. V Iráne ho však nemohol dokázať. Publikácia vyvolala obrovský rozruch v odborných kruhoch a Prasadovi priniesla ďalšiu skvelú príležitosť. Dostal pozvanie od prof. W. J. Darbyho z Univerzity vo Vanderbilte, ktorý viedol výskum pre americké námorníctvo v Egypte. Tu sa Prasad ďalej venoval štúdiu dwarfizmu (vývojová porucha prejavujúca sa malým vzrastom s normálnou alebo abnormálnou proporcialitou tela) a ten dokázal a publikoval aj u egyptských chlapcov [4–6]. Trpeli ním aj dievčatá, avšak s nimi rodičia nevyhľadávali odbornú pomoc. Prasada navyše nepríjemne šokovalo, že postihnutí jedinci zomierali veľmi mladí v dôsledku ťažkých infekcií. To mu vnuklo myšlienku, že **Zn zohráva v ľudskom organizme oveľa zložitejšiu a komplexnejšiu úlohu, než je len regulácia rastu a vývoja a že bude súvisieť s imunitným systémom.** Počas štúdia v Egypte sa Prasadovi a jeho tímu podarilo nielen dokázať deficit Zn u daných pacientov, ale aj potvrdiť, že **podávaním Zn u daných pacientov sa v priebehu šiestich mesiacov normalizoval pohlavný vývoj a v závislosti od veku pacienta aj jeho telesná výška** (Prasad musel mať špeciálne povolenie amerického námorníctva a egyptskej vlády na podávanie 15 mg Zn vo forme

sulfátu v podobe pripravených kapsúl, nakoľko neexistoval žiaden liek, ktorý by Zn obsahoval). Podávanie Zn nemalo vplyv na stav anémie a rovnako podávanie samotného železa nezlepšilo rast a pohlavný vývoj pacientov [7–8].

Napriek fantastickým dôkazom trvalo však viac než 10 rokov, kým sa Prasadove hypotézy, podložené publikovanými výsledkami, stali realitou. Sám Prasad spomína, že to boli ťažké roky, počas ktorých ho mnohí obdivovali a uznávali a mnohí obviňovali a neverili mu.

Sila vedeckých dôkazov bola nakoniec akceptovaná **v roku 1974, keď National Research Council of the National Academy of Sciences v USA zaradil Zn medzi esenciálne prvky pre človeka a stanovil jeho odporúčaný denný príjem (Recommended Daily Allowance – RDA)** [9].

## POMOHOL AJ LEKÁRNIK

**V roku 1978 Úrad pre kontrolu potravín a liekov v USA** (Food and Drug Administration – FDA) **zaradil Zn do povinnej súčasti parenterálnej výživy** a opäť bol za tým Prasad. Všeobecne sa vedelo, že malnutriční pacienti napriek dostatočnej rehydratácii a parenterálnemu príjmu nutričov často zomierajú na ťažké infekcie do 2 – 3 mesiacov. V Harperovej nemocnici Prasad so súhlasom FDA nariadil pridať Zn do parenterálneho roztoku. Vo svojich spomienkach Prasad ďakuje lekárnikom, ktorí takýto roztok špeciálne prvý raz pripravili [10].

## DOBRÝ OBJAV, ALE MÁLO PRAKTICKÝ?

Prasad dosiahol celosvetové uznanie, avšak mnohí americkí vedci a kolegovia v danom čase v jeho objave nevideli žiaden veľký praktický význam. Keď profesor W. Bean z Univerzity v Iowe zaradil do knihy *Rare Diseases* aj Prasadov syndróm deficitu Zn, Prasad s ním nesúhlasil aj napriek tomu, že knihu považoval za výbornú. Prasad bol presvedčený, že **deficit Zn nie je vôbec zriedkavý a netýka sa len rozvojových krajín** [11]. Vo vyspelých krajinách je dokonca rizikovejší, pretože ide najmä o chronický

deficit mierneho charakteru s ťažšie rozpoznateľnými symptómami. **Je paradoxné, že práve vo vyspelých štátoch s nadbytkom jedla nie je nutričný deficit Zn ničím ojedinelým** [12]. Spôsob stravovania, nevyvážená strava, ako aj skupiny ľudí so špecifickými nutričnými potrebami sú rozhodujúce pre možný vznik deficitu Zn, čo následne vedie k narušeniu celého spektra fyziologických pochodov závislých od Zn (Zn je súčasťou viac než 300 enzýmov a 1 000 transkripčných faktorov). Časť a významným je aj deficit Zn z iných príčin, napr. v dôsledku gastrointestinálnych ochorení, pri chronickom renálnom poškodení či cirhóze pečeni. **Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) odhaduje, že až dve miliardy ľudí na svete má nutričný deficit Zn, spôsobujúci rastovú retardáciu, dysfunkciu imunitného systému, poškodenie kognitívnych funkcií a zvýšenú incidenciu infekcií a následnej mortality.**

Viac než 50-ročná moderná história Zn dnes nenecháva nikoho na pochybách o jeho univerzálnosti a význame pre zdravie človeka [13]. Jeho intenzívne štúdiom na najnižšej bunkovej úrovni dáva prísľub, že súčasné terapeutické využitie Zn nie je zďaleka vyčerpané [11]. Spomeňme aspoň niektoré úspechy. Liečba zinkom znižuje mortalitu u detí s akútnou diareou, dnes je súčasťou liečebných odporúčaní WHO a zachraňuje životy miliónov detí [14]. Keď sa iniciovali prvé liečebné programy diarey v Indii, Pakistane a Bangladéši, správu o tom zachytil pri návšteve týchto krajín aj Bill Gates. Po rokovaní s prof. Prasadom dokonca nadácia Billa Gatesa venovala 20 miliónov dolárov na podporu výskumu použitia Zn pri liečbe akútnej hnačky v rozvojových krajinách.

Liečba zinkom je nevyhnutná aj u ľudí s genetickými ochoreniami ako Wilsonova choroba, acrodermatitis enteropathica či kosáčikovitá anémia [15–16]. Môže byť však veľmi prospešná aj pri bežnom prechladnutí [17–18]. Toto, na prvý pohľad banálne ochorenie, je závažné svojím rozsahom, rýchlym prenosom či potrebou antibiotikoterapie.

Riziková skupinu s nedostatkom Zn predstavujú starší ľudia [19]. Jeho suplementácia u nich zlepšuje bunkovú imunitnú odpoveď, znižuje oxidačný stres a potláča tvorbu zápalových cytokínov [19–22]. Zn sa cielene využíva pri liečbe vekom podmienenej makulárnej degenerácii, ktorá postihuje asi štvrtinu ľudí nad 65 rokov a jej pokročilé štádiá spôsobujú slepotu asi v polovici prípadov [23]. Antioxidačné a protizápalové účinky Zn, podľa Prasada, sa budú v budúcnosti využívať pri liečbe diabetu 2. typu, aterosklerózy, neurodegeneratívnych ochorení, niektorých druhov rakoviny či Alzheimerovej choroby [2].

Uvidíme a dúfame. Jedno však je isté – bude potrebné nemalé úsilie, odhodlanie, vytrvalosť a aj kúsok šťastia, ako to bolo v prípade prof. Prasada. Sme však presvedčení, že to stojí za to.

## Literatura

1. Prasad AS. A Modern detective story. Wise Traditions Conference 2012. Available from: <http://www.westonaprice.org/health-topics/abcs-of-nutrition/the-role-of-zinc-in-human-biology/>.
2. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr* 2013; 4(2): 176–190. doi: 10.3945/an.112.003210.
3. Prasad AS, Halsted AJ, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 1961; 31: 532–546.
4. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z et al. Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism, and anemia. *Arch Intern Med* 1963; 111: 407–428.
5. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963; 61: 537–549.
6. Prasad AS, Sandstead HH, Schuler AR et al. Urinary excretion of zinc in patients with the syndrome of anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963; 62: 591–599.
7. Prasad AS, Rabbani P, Abbasii A et al. Experimental zinc deficiency in humans. *Ann Intern Med* 1978; 89: 483–490.
8. Halsted JA, Ronaghy HA, Abadi P et al. Zinc deficiency in man. The Shiraz experiment. *Am J Med* 1972; 53(3): 277–284.
9. National Academy of Sciences. Trace elements: zinc. 8th rev edn. In: Recommended dietary allowances. Washington, DC: National Academy of Sciences 1974: 99–101.
10. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by an expert panel. AMA Department of Foods and Nutrition. *JAMA* 1979; 241(19): 2051–2054.
11. Prasad AS. Zinc: A miracle element. Its discovery and impact on human health. *JSM Clin Oncol Res* 2014; 2(4): 1030.
12. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004; 25 (Suppl 2): S99–S203.
13. Sandstead HH. Human zinc deficiency: discovery to initial translation. *Adv Nutr* 2013; 4(1): 76–81. doi: 10.3945/an.112.003186.
14. World Health Organization and United Nations Children Fund. Clinical management of acute diarrhoea. WHO/UNICEF Joint Statement. Available from: [http://www.unicef.org/nutrition/files/ENAcute\\_Diarrhoea\\_reprint.pdf](http://www.unicef.org/nutrition/files/ENAcute_Diarrhoea_reprint.pdf).
15. Prasad AS, Beck FW, Kaplan J et al. Effect of zinc supplementation on incidence of infections and hospital admissions in sickle cell disease (SCD). *Am J Hematol* 1999; 61(3): 194–202.
16. Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1473–1477.
17. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B et al. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 133(4): 245–252.
18. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16(2): CD001364. doi: 10.1002/14651858.
19. Prasad AS, Fitzgerald JT, Hess JW et al. Zinc deficiency in elderly patients. *Nutrition* 1993; 9(3): 218–224.
20. Prasad AS, Beck FW, Bao B et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(3): 837–844.
21. Prasad AS, Bao B, Beck FW et al. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med* 2004; 37(8): 1182–1190.
22. Prasad AS, Bao B, Beck FW et al. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B. *Nutrition* 2011; 27(7–8): 816–823.
23. Barzegar-Befroet N, Cahyaki S, Fango et al. Zinc and eye disease. In: Rink L (ed). Zinc and human health. Amsterdam: IOS Press 2011: 530–553.

PharmDr. Daniela Mináriková, PhD.<sup>1</sup>  
MUDr. Peter Minárik, PhD.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK v Bratislave

<sup>2</sup> Gastroenterologické oddelenie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

<sup>3</sup> Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety, Bratislava  
minarikova@fpharm.uniba.sk