

Zinok a jeho dôležitá a nezastupiteľná úloha v dermatológii aj v interdisciplinárnej medicíne

E. Škutilová

Súhrn

Zinok je chemický prvok v periodickej tabuľke prvkov, ktorý má značku Zn a protónové číslo 30. Je to mäkký, ľahko taviteľný kov. Slúži priemyselne ako súčasť rôznych zliatin, používa sa pri výrobe farbív i liekov, ale jeho prítomnosť v potrave je nevyhnutná aj pre správny vývoj ľudského organizmu. Biologická úloha zinku v ľudskom tele je dlhodobo známa, ale klinické prejavy jeho deficitu boli identifikované neskôr. Zinok je nevyhnutný, základný prvok, pretože je integrálnou súčasťou mnohých metaloenzýmov v tele a podieľa sa na biologických funkciách. Stabilizuje a ochraňuje integritu bunkových membrán redukciami tvorby voľných radikálov a prevenciou lipidovej peroxidácie. Takisto je nevyhnutný pre imunitný systém. Zúčastňuje sa syntézy proteínov, bunkovej reprodukcie, hojenia rán a hrá podstatnú úlohu pri fertilitate. Suplementácia Zn má veľmi široké použitie od redukcie trvania malárie až po liečbu ťažkých respiračných a črevných ochorení. Zinok je súčasťou viac ako 3 000 bielkovín v ľudskom tele, 300 enzýmov, nukleárných faktorov, hormónov. Zastáva kľúčové funkcie v organizme. Má funkciu katalytickú, štruktúrnu – ako súčasť bunkových membrán a enzýmov, regulačnú – pri génovej expresii (účinkuje ako transkripčný faktor a má úlohu signalizačnú), pôsobí pri uvoľňovaní hormónov ako neurotransmitter. Z vlastností a funkcií Zn v organizme pri jeho správnej koncentrácii vyplýva aj jeho prospešnosť pre zdravie človeka. Naopak, jeho nedostatok sa prejavuje negatívne v rôznych medicínskych odboroch – pri vzniku ochorení spadajúcich do starostlivosti dermatológa, diabetológa, endokrinológa či imunológa, infektológa či pneumológa. Pri komplexnej starostlivosti o pacienta je preto nutné myslieť aj na možnosť nedostatočného príjmu Zn a na jeho správnu substitúciu.

Kľúčové slová

zinok – nedostatok zinku – suplementácia zinku

Summary

Zinc and its important and irreplaceable role in dermatology and interdisciplinary medicine. Zinc is a chemical element with the symbol Zn and atomic number 30. It is a soft, easily fusible metal. It is used industrially as part of various alloys used in the manufacture of dyes and medicines, but its presence in food is also essential for the proper development of the human organism. The biological role of zinc in the human body has been known for a long time, but clinical manifestations of its deficiency were identified later. Zinc is a necessary essential element, because it is an integral part of many metalloenzymes in the body and contributes to biological functions. It stabilises and protects the integrity of cell membranes by reducing the formation of free radicals and by preventing lipid peroxidation. It is also essential for the immune system. It is involved in protein synthesis, cell reproduction, wound healing, and plays an essential role in fertility. Supplementation of Zn has a very wide application from reducing the duration of malaria to the treatment of severe respiratory and intestinal diseases. Zinc forms part of more than 3000 proteins in the human body, 300 enzymes, nuclear factors, hormones. It has key roles in the organism. This includes the catalytic and structural function – as a component of cell membranes and enzymes, regulatory function – of gene expression (acts as a transcription factor, and a signalling role) and acting in the release of hormones as a neurotransmitter. The properties and functions of zinc at optimum concentration in the body reflect its importance to human health. On the contrary, its deficiency is manifested negatively in various medical disciplines – resulting in diseases treated by dermatologists, diabetologists, endocrinologists and immunologists, infectionists and pulmonologists. In comprehensive care, the possibility of insufficient Zn intake should be considered and supplementation indicated where necessary.

Keywords

zinc – zinc deficiency – zinc supplementation

Zinok (lat. zincum, nem. Zink) je chemický prvok v periodickej tabuľke prvkov, ktorý má značku Zn a protónové číslo 30. Je to mäkký, ľahko taviteľný kov, využívaný už v stredoveku. Slúži priemyselne ako súčasť rôznych zliatin, používa

sa pri výrobe farbív i liekov, ale jeho prítomnosť v potrave je nevyhnutná aj pre správny vývoj ľudského organizmu. Biologická úloha Zn v ľudskom tele je dlhodobo známa, ale klinické prejavy jeho deficitu boli identifikované ne-

skôr. Zn je nevyhnutný, základný prvok, pretože je integrálnou súčasťou mnohých metaloenzýmov v tele a podieľa sa na biologických funkciách. Stabilizuje a ochraňuje integritu bunkových membrán redukciami tvorby voľných ra-

dikálov a prevenciou lipidovej peroxidácie. Takisto je nevyhnutný pre imunitný systém. Zúčastňuje sa syntézy proteínov, bunkovej reprodukcie, hojenia rán a hrá podstatnú úlohu pri fertilitate. Suplementácia **Zn má veľmi široké použitie od redukcie trvania malárie až po liečbu ťažkých respiračných a črevných ochorení** [1]. Zn je súčasťou viac ako 3 000 bielkovín v ľudskom tele, 300 enzýmov, nukleárných faktorov, hormónov.

Zn zastáva kľúčové funkcie v organizme. Má funkciu katalytickú, štruktúrnú – ako súčasť bunkových membrán a enzýmov, regulačnú – pri gébovej expresii (účinkuje ako transkripčný faktor a má úlohu signalizačnú), pôsobí pri uvoľňovaní hormónov ako neurotransmiter [2,3].

Fyziologické hodnoty Zn sú: 61,2 – 114,8 $\mu\text{mol/l}$ v plnej krvi; 11,5 – 19,0 $\mu\text{mol/l}$ v sére.

Sérová koncentrácia Zn predstavuje 1 – 2 % z celkového obsahu v organizme, 84 % je v erythrocytoch.

V organizme dospelého muža (s váhou 70 kg) sa nachádza 1,4 – 2,3 g (21 – 35 mmol) Zn. Obsah Zn predstavuje cca 40 % z celotelových zásob železa (Fe^{2+}), ale až 10 – 20-násobok obsahu medi (Cu^{2+}).

Zmeny v koncentrácii Zn zohrávajú významnú úlohu v dermatológii, a to pri mnohých diagnózach. Klinické znaky nedostatku Zn na koži varujú a závisia od jeho sérovej hladiny. Etiologicky signifikantne **nízka hladina Zn rezultuje do kožných zmien vrodeného ochorenia, prejavujúceho sa už v detskom veku – acrodermatitis enteropathica**, ktorého jedinou príčinou je nedostatok Zn. Ide o autozomálne recesívne podmienenú malabsorpciu Zn, pri ktorej už bolo identifikovaných viac než 20 mutácií. Jednou z nich je mutácia v géne *SLC39A4* lokalizovanom na chromozóme 8q24.3, ktorý kóduje prenášač Zn – proteín ZIP4, ktorý je dysfunkčný. Vznik kožných prejavov nastáva v priebehu niekoľkých dní až týždňov po ukončení dojčenia. Kožné zmeny sa vyvíjajú najčastejšie v periorificiálnej oblasti (ústa, anus). Materské mlieko čiastočne na-

hrádza vrodený deficit Zn. Kedysi liečba spočívala len v nahrádzaní Zn materským mliekom. Lézie sú ekzematózne, ošupujúce sa, vznikajú vezikuly, buly, pustuly. Klinické prejavy majú vzhľad obarenej kože, progredujú, tvoria sa ragády. Dochádza k sekundárnej bakteriálnej a mykotickej superinfekcii. Často býva prvým prejavom angulárna cheilitída, neskôr paronychia. Ak sa pacient nelieči, ochorenie progreduje, vytvárajú sa erodované lézie, dochádza k macerácii kože, alopecii a fotofóbií. Kožné zmeny typu akrodermatitídy sa môžu objaviť aj pri parciálnom bloku resorpcie Zn v črevnej sliznici u nedonosných dojčiat s malabsorpciou [4,5].

Nížšia hladina Zn, tzv. hypozinkémia, sa prezentuje menej jasnými klinickými prejavmi, z čoho vyplýva, že býva často nediagnostikovaná. Kožné prejavy pri získanom deficite Zn sú rovnaké, len miernejšie než pri vrodenej forme. Rozpoznanie variability kožných lézií je nutné na identifikáciu ochorenia spôsobených deficitom Zn. Laboratórne testy môžu byť nápomocné, avšak terapeutická odpoveď je zlatým štandardom potvrdenia diagnózy. Samotná laboratórna hodnota Zn v sére nie je dôveryhodná, pretože aktivita ochorenia nemusí bezpodmienečne korelovať s jej hodnotou. Doplnenie Zn do organizmu rezultuje do rýchlej odpovede zhojením [1]. Liečba tohto ochorenia je v celoživotnej substitúcii elementárneho Zn v dávke 1 – 3 mg/kg telesnej hmotnosti.

Získaná karencia Zn je častejším medicínskym problémom než vrodená. Dlhotrvalý deficit tohto prvku sa môže spájať s častými infekciami, nehojacimi sa ranami, retardáciou rastu, anorexiou, anémiou, fotofóbiou, hypogonadizmom, oneskorenou pubertou, alteráciou mentálneho statusu. Príčinou deficitu Zn môže byť neadekvátny príjem, zlá absorpcia (intestinálna), ulcerózna kolitída, extrémne vylučovanie (potením, obličkami), nefrotický syndróm, tehotenstvo, laktácia, popálenie, exfoliatívne dermatózy, nedostatočná parenterálna výživa

(chudnutie), anorexia nervosa, cystická fibróza, alkoholizmus, infekcia HIV, malignity, urémia [4,5].

Získaný deficit Zn sprevádza dermatologická symptomatológia. Pokiaľ sa na túto príčinu zmien na koži nemyslí, neraz chýba správna diagnóza.

Na koži sa vytvárajú psoriaziformné, anulárne a krustózne ložiská. Vznik získanej akrodermatitídy bol popísaný aj u pacienta s preexistujúcou Darierovou chorobou [6]. Zmena kvality vlasov a ich vypadávanie, iniciálne okcipitálne, strata pigmentu, suchosť, lámavosť (štruktúrne anomálie) vedú k fragilitate a alopecii. Preriednutie obočia i mihalnic sú taktiež symptómom nedostatku Zn. Spomali sa rast nechťov, sú lámavé, objaví sa leukonychia, štiepenie, tzv. Muehrckeho nechty (línie), hypopigmentácie v nechťovom lôžku sú nehmatné [7].

V literárnych zdrojoch, ktoré sa venujú medicínskej úlohe Zn, sú uvedené štúdie, ktoré objasňujú súvislosť karencie Zn a systémových ochorení. Jeho deficit súvisí so vzostupom proinflamačných cytokínov, TNF- α a IL-1 β pri zápalových a autoimunitných ochoreniach. V dermatológii zohráva daný deficit negatívnu úlohu pri ochorení psoriasis pustulosa, kedy je vhodné dodať 30 – 90 mg Zn denne, ďalej pri vitiligu aj atopickej dermatitíde, pri ochoreniach spojených s poruchou imunity. Pri zníženej hladine Zn dochádza k poklesu počtu periférnych T-lymfocytov, k zníženiu proliferácie T-lymfocytov na stimuláciu fytohemaglutinínom, k poklesu počtu tymocytov v týme, k indukcii hypersenzitivity oneskoreného typu, k zvýšeniu cytotoxickej aktivity T-lymfocytov, k zmenám aktivity imunitného systému (pokles aktivity NK-buniek, zmeny funkcie makrofágov), k zmenám fagocytózy a funkcie neutrofilov (chemotaxia, oxidačné vzplanutie). Zn v perorálnej aplikácii je účinný v procese hojenia rán, vredov predkoľenia u pacientov s deficitom Zn. Podieľa sa na regulácii migrácie keratinocytov – stimuluje epitelizáciu. Zúčastňuje sa na regulácii apoptózy cytoprotektívnym účinkom sprostredkovaným svojím antioxidantným pôsobením a zvýšením

odolnosti proti bakteriálnym toxínom. Zn je súčasťou mnohých enzýmov, vrátane metaloproteináz, ktoré sa podieľajú na samočistiacich procesoch odumretých tkanív (v angl. auto-debridement). V topickej aplikácii poskytuje aj priamy antibakteriálny účinok v mieste rán, čím bráni ich superinfekcii, uľahčuje ich čistenie (odstraňovanie nekrotického tkaniva) zvyšovaním kolagénolytickej aktivity. Odporúčaná liečba je 20 – 50 mg Zn denne počas štyroch týždňov, potom sa pokračuje dávkou 15 – 30 mg [8]. Profesorka B. Drenoová vo svojej štúdií Zinok a akné pozorovala zmeny počtu papúl a pustúl v tvárovej oblasti pri perorálnej liečbe acne vulgaris s dávkou 30 mg elementárneho Zn denne (vo forme glukonátu Zn) po jednom a dvoch mesiacoch liečby. Signifikantná redukcia počtu lézií nastala už po prvom mesiaci liečby o $-46,2\% \pm 28,5$ ($p < 0,001$) a ďalší pokles po dvoch mesiacoch liečby o $-57,3\% \pm 36,1$; ($p < 0,001$) [9].

Nedostatok Zn sa traduje ako častá príčina difúznej alopecie. Normálne hodnoty Zn možno získať aj v jeho subklinickom nedostatku. Zníženie hladiny Zn môže znamenať posun Zn z plazmy do iného orgánu. Vieme, že pozitívna odpoveď na liečbu v prípade podozrenia zostáva zlatým štandardom diagnostiky. Sérové hladiny Cu majú tendenciu kolísať nepriamo so sérovými hladinami Zn a bolo navrhnuté, že pomer Zn-Cu môže byť použitý ako index Zn. Koncentrácia Zn vo vlasoch je spoľahlivejším ukazovateľom jeho množstva. Normálne hodnoty sú v rozsahu 150 – 240 $\mu\text{g/g}$ vlasov. Úroveň nižšia ako 70 $\mu\text{g/g}$ svedčí o jeho nedostatku. Množstvo Zn, ktoré sa dostáva ku koreňu vlasu, ovplyvňuje aj rýchlosť rastu vlasov. Je potrebné mať na pamäti skutočnosť, že samotný nedostatok Zn môže ovplyvniť rast vlasov.

Súvislosť s endokrinopatiou štítnej žľazy je zrejma [10]. Hypotyreóza je častá a relatívne jednoducho diagnostikovateľná príčina difúzneho vypadávania vlasov. Zn a ďalšie stopové prvky, ako je Cu a selén, sú potrebné pre syntézu hormónov štítnej žľazy a ich ne-

dostatok môže mať za následok hypotyreózu. Naopak, hormóny štítnej žľazy sú nevyhnutné pre vstrebávanie Zn, a preto hypotyreóza môže mať za následok získaný nedostatok Zn. Vypadávanie vlasov z dôvodu hypotyreózy sa nezlepší napriek správnej hormonálnej substitúcii, ak sa nedoplní liečba Zn. Štúdia uvedená v dermatologickom časopise, venujúcom sa klinickému experimentu, potvrdila liečebnú pomoc Zn pri ochorení alopecia areata po trojmesačnej kúre [11].

Zn je pre organizmus bezpodmienečne potrebný – konzekvencie jeho nedostatku sú nám známe, avšak je nutné poznať aj prejavy, ktoré sprevádzajú výnimočnú intoxikáciu zinkom pri jeho nadmernom p.o. príjme. Prehltnutie mince (1 centu USD), ktorá obsahovala 97 % Zn, malo za následok poškodenie žalúdočnej sliznice u detí a psov. Napriek tomu, že Zn sa považuje za relatívne netoxický, pri príjme per os môže spôsobiť prejavy ako nauzea, vracanie, epigastrická bolesť, letargia a únava, a to pri extrémne vysokom prijme – 100 až 300 mg denne a viac (inhalácia v priemysle kovov) [12]. **Preto existuje v SR prípravok s obsahom Zn a kyseliny orotovej evidovaný ako LIEK.**

Nedostatok Zn interdisciplinárne spôsobuje zhoršenie zraku pri diabetes mellitus. Zn je súčasťou inzulínového jadra: šesť molekúl inzulínu tvoriacich hexamér sa viaže na dva atómy Zn. Zn sa využíva taktiež v náhradných inzulínoch na liečbu diabetu.

Karencia Zn má za dôsledok zhoršenie hojenia, nedostatčný rast, narušenie reprodukčnej schopnosti, oneskorené pohlavné dospievanie, sterilitu, nepravidelnú menštruáciu, zväčšenie prostaty, psychické poruchy, retardáciu, mentálnu poruchu pamäti, spomalenú schopnosť učenia sa, únavu a nechutenstvo, aterosklerózu a zlú cirkuláciu krvi (úbytkom kolagénu z ciev), náchylnosť na infekcie, časté prechladnutia, chrípky, bolesti kĺbov [13].

Suplementácia Zn znižuje incidenciu infekcií u dospelých. Efekt liečby Zn bol sledovaný hladinou cytokínov a oxida-

tívneho stresu. Po zinkovej suplementácii u osôb vo veku nad 55 rokov v randomizovanej, placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej štúdií bola incidencia infekcie signifikantne nižšia, koncentrácia Zn v plazme bola signifikantne vyššia, ukazovatele ako faktor nekrotizujúci nádory α (TNF α) a markery oxidatívneho stresu boli signifikantne nižšie v skupine liečenej suplementáciou Zn oproti skupine s placebom [14].

LIEKOVÉ A INÉ INTERAKCIE

Chelačné látky (používajú sa na odstránenie ťažkých kovov z organizmu), ako je D-penicilamín, kyselina dimerkaptopropánsulfónová (DMPS), kyselina dimerkaptosukcinylová (DMSA) a kyselina etyléndiamíntetraoctová (EDTA) môžu znížiť vstrebávanie Zn a zvýšiť jeho vylučovanie z tela.

Súbežné užívanie solí Fe, Cu a vápniku môže znižovať vstrebávanie Zn. Vysoké dávky Zn môžu, naopak, znižovať vstrebávanie Cu a Fe.

Zn znižuje vstrebávanie antibiotík – tetracyklínov, ofloxacínu a iných chinolónov, norfloxacínu, ciprofloxacínu. Z tohto dôvodu sa musí ponechať aspoň trojhodinový odstup medzi užívaním Zn a uvedených liekov.

Jedlá s vysokým obsahom fytnínov (napr. cereálie, strukoviny, orechy) znižujú vstrebávanie Zn.

Káva môže zabrániť vstrebávaniu Zn. Všetky tieto skutočnosti je nutné zohľadniť, aby substitúcia Zn bola úspešná a aby sa dosiahol žiaduci liečebný efekt.

Odporúčaná dávka je 12,5 – 25 mg Zn pre dospelých a dospievajúcich nad 12 rokov veku. Pre deti vo veku 6 – 11 rokov sa odporúča dávka 12,5 mg Zn.

Aby bola liečba Zn úspešná, je dôležitý aj spôsob jeho podávania. Tablety sa majú zapíť dostatočným množstvom tekutiny (napr. pohárom vody – nie kávou, ani inými stopovými prvkami) a majú sa užiť po dostatočnom odstupe od príjmu jedla.

Literatúra

1. Kumar P, Lal NR, Mondal AK et al. Zinc and skin: a brief summary. Dermatol Online J 2012; 18(3): 1.

2. Bhowmik D, Chiranjib K, Kumar PS. A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic disease. *Int J Pharm Biomed Sci* 2010; 1(1): 5–11.
3. Alam S, Kelleher SS. Cellular mechanisms of zinc dysregulation: a perspective on zinc homeostasis as an etiological factor in the development and progression of breast cancer. *Nutrients* 2012; 4: 875–903.
4. Schmith M, Fritsch PO. Cutaneous changes in nutritional diseases. In: Krutmann J, Humbert P. (eds.) *Nutrition for healthy skin*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011: 8–10.
5. Montinari M, Parodi A, Rongioletti F. Acquired Nutritional deficiencies. In: Rongioletti F, Smoller BR. (eds.) *Clinical and pathological aspects of skin diseases in endocrine, metabolic, nutritional and deposition disease*. 1st ed. New York: Springer 2010: 101–108.
6. Cheshire H, Stather P, Vorster J. Acquired acrodermatitis enteropathica due to zinc deficiency in a patient with pre-existing Darier's disease. *J Dermatol Case Rep* 2009; 3(3): 41–43. doi: 10.3315/jdcr.2009.1032.
7. Seshadri D, De D. Nails in nutritional deficiencies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78(3): 237–241. doi: 10.4103/0378-6323.95437.
8. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N et al. Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair and Regeneration* 2007; 15(1): 2–16. doi: 10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x.
9. Dreno B, Foulc P, Reynaud A et al. Effect of zinc gluconate on propionibacterium acnes resistance to erythromycin in patients with inflammatory acne: in vitro and in vivo study. *Eur J Dermatol* 2005; 15(3): 152–155.
10. Betsy A, Binitha M, Sarita S. Zinc deficiency associated with hypothyroidism: an overlooked cause of severe alopecia. *Int J Trichology* 2013; 5(1): 40–42. doi: 10.4103/0974-7753.114714.
11. Sharquie KE, Noaimi AA, Shwail ER. Oral zinc sulphate in treatment of alopecia areata (double blind; cross-over study). *J Clin Exp Dermatol Res* 2012; 3: 2.
12. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51(2): 225–227.
13. Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc* 2000; 59(4): 541–552.
14. 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.

MUDr. Eva Škutilová, MPH

Súkromná dermatovenerologická
ambulancia, Bratislava
skutilova@stonline.sk