

Úloha zinku v procese reprodukcie

P. Svitok, M. Molčanová, I. Stenová, P. Harbulák

Súhrn

V súčasnosti sa takmer na polovici prípadov neplodnosti páru podieľa mužský faktor. Medzi známe príčiny mužskej neplodnosti patrí nesprávny životný štýl, stres a znečistené životné prostredie. Zinok má nezastupiteľnú úlohu v procese reprodukcie. Spoluzodpovedá za vývoj a správnu funkciu pohlavných orgánov, produkciu testosterónu a spermiogenézu. Ďalej chráni spermie a ich DNA pred poškodením oxidačným stresom a znižuje imunitnú odpoveď organizmu proti spermiam. Viaceré štúdie dokázali výrazné zlepšenie kvality spermií u mužov, ktorých strava obsahovala väčšie množstvo zinku. Pozoroval sa priaznivý vplyv na celkový počet motilných spermií, lepšiu pohyblivosť a lepšiu morfológiu spermií.

Kľúčové slová

neplodnosť – andrologický faktor – zinok

Summary

The role of zinc in the reproduction process. At present, in nearly half of all couple infertility cases the male factor plays a part. The known causes of male infertility mostly include poor lifestyle, stress and polluted environment. Zinc plays an irreplaceable role in the process of reproduction. It is necessary for the proper function and development of genitals, sperm production and testosterone synthesis. It also protects the sperm and its DNA from damage caused by oxidative stress and reduces the body's immune response against sperm. A number of studies report significant improvement of sperm quality in men taking larger amounts of zinc in their diet. A beneficial effect has been observed on the total count of motile sperm, improved motility and morphology.

Keywords

infertility – andrological factor – zinc

ÚVOD

Neplodnosť predstavuje závažný medicínsky problém v modernej spoločnosti. Mužský faktor sa podieľa takmer na polovici prípadov neplodnosti párov [1,2]. Zhoršenie kvantity a kvality spermií je najčastejšie dôsledkom nesprávneho životného štýlu, obezity, fajčenia, nadmerného príjmu alkoholu a pod. [3].

Základnou diagnostickou metódou na posúdenie mužskej plodnosti je **spermioqram**. Referenčné hodnoty pre normálne parametre (**normozoospermia**) a jednotlivé odchýlky od normy stanovila WHO pri doteraz poslednej revízii v roku 2010. Za normozoospermia sa považuje vzorka, v ktorej celkový počet spermií dosahuje aspoň **39 miliónov**, resp. koncentrácia spermií je minimálne **15 miliónov na 1 ml ejakulátu**, podiel pohyblivých spermií je aspoň **40 %**, pričom podiel spermií s progresívnym pohybom je vyšší ako **32 %** a podiel patologických spermií nepresahuje **96 %** [4].

Klasifikácia odchýlok od referenčných hodnôt závisí od zmeny v konkrétnom parametri. Odchýlky sú: **oligozoospermia** (znížený počet spermií), **astenozoospermia** (znížená pohyblivosť spermií), **teratozoospermia** (vyššie percento patologických, resp. morfológicky nesprávnych spermií), **leukocytozoospermia** (prítomnosť leukocytov v ejakuláte) a **azoospermia** (ejakulát bez spermií) [4].

ZINOK V ĽUDSKOM ORGANIZME

Zinok je druhým najčastejším stopovým prvkom v ľudskom organizme. Nachádza sa v každej bunke tela. Je súčasťou viac ako 200 enzýmov, ktoré sa zúčastňujú na väčšine dôležitých metabolických procesov v organizme [5]. Pri jeho deficícii sa pozorovali významné poruchy gastrointestinálneho traktu, centrálnej nervovej sústavy, imunity, pohybového a reprodukčného systému [6]. Preto je optimálny príjem zinku nevyhnutný pre správnu funkciu organizmu. Najlepšími prírodnými zdrojmi sú mor-

ské živočíchy, červené mäso a celozrnné potraviny [7,8].

ÚLOHA ZINKU V SPERMIOGENÉZE

Vzhľadom na vysokú koncentráciu zinku v reprodukčných orgánoch sa venuje veľká pozornosť štúdiu jeho úlohy v procese spermiogenézy. Aktívne sa podieľa na dozrievaní spermatozoí a ochrane zárodočného epitelu [9]. Vo viacerých štúdiách sa potvrdila pozitívna korelácia medzi koncentráciou zinku a hladinou testosterónu [10,11]. V pečeni sa zinok podieľa na metabolizme steroidných hormónov a syntéze ich receptorov [12].

DEFICIT ZINKU A PLODNOSŤ

Zinok má esenciálnu úlohu vo vývoji pohlavných orgánov. Dôsledkom deficitu zinku môže byť gonadálna dysfunkcia, atrofia semenotvorných kanálikov, dysplázia pohlavných žliaz a pokles hmotnosti semenníkov [13]. Na základe pozorovania denného príjmu zinku

v potrave sa **dokázal** výrazný pokles celkového počtu spermií a ich pohyblivosti u mužov, ktorí trpeli jeho deficienciou [14]. Podobne sa u pacientov s oligozoospermou alebo azoospermou pozoroval pokles koncentrácie zinku v krvi a v seminálnej plazme [11,15]. **Parametre kvality aj kvantity spermií sa ďalej výrazne zhoršujú, ak je nízka hladina zinku spojená napríklad s chronickým nikotinizmom** [16].

Znížená kvalita spermií v dôsledku nedostatočného príjmu zinku nie je nezvratný proces. Aj keď chronická deplécia zinku vedie väčšinou k oligozoospermii, jeho opätovná suplementácia v odporúčaných denných dávkach normalizuje parametre spermioqramu [17].

OXIDAČNÝ STRES

Jednou z najčastejších príčin poškodenia spermií je zvýšený oxidačný stres. Dokázalo sa, že reaktívne formy kyslíka (ROS) sú veľmi častou príčinou zníženej fertility u mužov [18]. ROS majú za následok poškodenie bunkových membrán, enzymatických systémov, proteínov a často majú za následok aktiváciu programovanej bunkovej smrti, apoptózy [19].

Zinok má významné antioxidantné účinky, pričom sa pozorovalo výrazné zlepšenie parametrov kvality, ako aj kvantity spermií v dôsledku jeho suplementácie [18,20]. Navyše užívanie antioxidantov u pacientov, ktorí podstúpili asistovanú reprodukciu zvýšilo pravdepodobnosť dosiahnutia gravidity a tiež nádej na narodenie zdravého potomka [21].

FRAGMENTÁCIA DNA V SPERMIÁCH

Ďalším negatívnym faktorom, ktorý znižuje fertilizačnú schopnosť spermií, je poškodená (fragmentovaná) DNA v spermiách. Najčastejším dôvodom takéhoto poškodenia je práve zvýšený oxidačný stres [22], ale dochádza k nemu aj v dôsledku pôsobenia environmentálnych stresorov, génových mutácií, alebo chromozómových abnormalít [23]. Fragmentovaná DNA môže

okrem zníženia fertilizačnej schopnosti spermií narušiť aj vývoj embrya a zmerať vyššie riziko potratu a vrodených vývojových chýb u potomstva [24].

Zinok je dôležitou súčasťou viacerých bunkových organel, ktoré sa podieľajú na tvorbe a uchovávaní genetickej informácie, ako sú jadro, jadierko a chromozómy. Zároveň sa zúčastňuje na tvorbe a stabilizácii natívnej štruktúry DNA, RNA a ribozómov. V neposlednom rade je súčasťou enzýmov, ktoré zabezpečujú replikáciu DNA [25]. V spermiách sa podieľa na kondenzácii a stabilizácii chromatinu, akrozómovej reakcii a výmene kyslíka [26]. Okrem priaznivého účinku suplementácie zinku na zníženie oxidačného stresu sa experimentálne potvrdilo aj zvýšenie kvality spermií a integrity ich membrán, pokles fragmentácie DNA a ochrana spermií pred iniciáciou apoptózy [18].

IMUNOLOGICKÝ FAKTOR

Plodnosť muža relatívne často znižuje imunologický faktor. Haploidné spermie predstavujú pre organizmus cudzie bunky, a preto sa pred nimi imunitný systém intenzívne chráni. Spermatické bunky uložené v semenotvorných kanálikoch sú oddelené od krvného obehu hematotestikulárnou membránou. Niektoré patologické procesy môžu viesť k poškodeniu tejto membrány, čo má za následok zvýšenie koncentrácie protilátok v spermatickej tekutine [27]. Tie zhoršujú pohyblivosť spermií a znižujú ich schopnosť oplodniť oocyt [28]. Zároveň sa u pacientov s patologickým spermioqramom pozorovala negatívna korelácia medzi koncentráciou zinku v seminálnej plazme a množstvom bielych krviniek [29].

Zinok sa považuje za dôležitý protizápalový faktor. Vysoké dávky zinku dokážu potlačiť rast niektorých patogénov urogenitálneho traktu, napríklad *E. coli* [30], *trichomonas vaginalis* [31]. Zároveň jeho suplementácia znižuje produkciu veľkého množstva prozápalových cytokínov [32]. Zvýšený príjem zinku vedie tiež k poklesu koncentrácie protilátok proti spermiám [18].

DÁVKOVANIE A BIOLOGICKÁ DOSTUPNOSŤ

Spermiogenéza trvá u zdravého jedinca približne 72 dní. Preto sa na dosiahnutie zlepšenia výsledkov odporúča užívať zinkové suplementy minimálne tri mesiace. Zinok bol najčastejšie podávaný vo forme sulfátu, v dávkach 66 – 440 mg (zodpovedá 15 – 50 mg Zn) na deň, v dĺžke trvania 3 – 6 mesiacov [18,33,34]. **Pri orálnom podávaní je absorpcia jednotlivých foriem zinku v gastrointestinálnom trakte rôzna [35]. Naviazanie zinku na kyselinu orotovú ako dihydrát zinkumorotátu významne uľahčuje jeho vstrebávanie [8] a predstavuje vhodný zdroj v prípade suplementačnej liečby.**

ZÁVER

Optimálny príjem zinku je nevyhnutný pre procesy, ktoré zabezpečujú vývoj a správnu funkciu pohlavných buniek. Suplementácia zinku aj nad hladinu nevyhnutnú pre procesy spermiogenézy ďalej zlepšuje kvalitatívne a kvantitatívne parametre spermií. Tento efekt možno pozorovať u mužov s normozoospermou a tiež u mužov s odchýlkami spermioqramu [18,20,33,36]. Liečivá obsahujúce ľahko vstrebateľný zinok je vhodné odporúčať každému páru, ktorý sa usiluje o počatie dieťaťa.

Literatúra

1. Barbara B. Men contribute to and suffer from infertility. *Family Health International* 2003; 23: 17–20.
2. Brugh VM, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Med Clin North Am* 2004; 88(2): 367–385.
3. Skakkebaek NE, Rajpert-De Mentys E, Buck Louis GM et al. Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016; 96(1): 55–97. doi: 10.1152/physrev.00017.2015.
4. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16(3) 231–245. doi: 10.1093/humupd/dmp048.
5. MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl 5S): 1500S–1508S.
6. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R et al. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci* 2013; 18(2): 144–157.

7. Bilandžić N, Sedak M, Dokić M et al. Determination of zinc concentrations in foods of animal origin, fish and shellfish from Croatia and assessment of their contribution to dietary intake. *J Food Comp Anal* 2014; 35(2): 61–66. doi: 10.1016/j.jfca.2014.04.006.
8. Mináriková D, Minárik P, Foltán V. Zinok a prechladnutie – hodnotenie poradenstva metódou „mystery customer“. *Súč Klin Pr* 2015; 2: 26–31.
9. Cheah Y, Yang W. Functions of essential nutrition for high quality spermatogenesis. *Advances in Bioscience and Biotechnology* 2011; 2: 182–197. doi: 10.4236/abb.2011.24029.
10. Hunt CD, Johnson PE, Herbel J et al. Effect of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(1): 148–157.
11. Ali H, Baig M, Rana MF et al. Relationship of serum and seminal plasma zinc levels and serum testosterone in oligospermic and azospermic infertile men. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15(11): 671–673.
12. Om AS, Chung KW. Dietary zinc deficiency alters 5 alpha-reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver. *J Nutr* 1996; 126(4): 842–848.
13. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia* 1994; 50(7): 626–640.
14. Nadjarzadeh A, Mehraei A, Mostafavi E et al. The association between dietary antioxidant intake and semen quality in infertile men. *Med J Islam Repub Iran* 2013; 27(4): 204–209.
15. Chia SE, Ong CN, Chua LH et al. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl* 2000; 21(1): 53–57.
16. Liu RZ, Gao JC, Zhang HG et al. Seminal plasma zinc level may be associated with the effect of cigarette smoking on sperm parameters. *J Int Med Res* 2010; 38(3): 923–928.
17. Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani PR. Experimental zinc deficiency in man: effect on spermatogenesis. *Trans Assoc Am Physicians* 1979; 92: 292–302.
18. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO et al. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Pract* 2008; 17(2): 108–116. doi: 10.1159/000112963.
19. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 829–843.
20. Mora-Esteves C, Shin D. Nutrient supplementation: Improving male fertility fourfold. *Semin Reprod Med* 2013; 31(4): 293–300. doi: 10.1055/s-0033-1345277.
21. Showell MG, Brown J, Clarke J et al. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub2.
22. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl 3): 1597–1605.
23. Schulte RT, Ohl DA, Sigman M et al. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27(1): 3–12. doi: 10.1007/s10815-009-9359-x.
24. Lewis SE, John Aitken R, Conner SJ et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online* 2013; 27(4): 325–337. doi: 10.1016/j.rbmo.2013.06.014.
25. Wu FY, Wu CW. Zinc in DNA replication and transcription. *Annu Rev Nutr* 1987; 7: 251–272.
26. Ebisch IM, Thomas CMG, Peters WH et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007; 13(2): 163–174.
27. Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod* 2003; 18(5): 915–924.
28. Brincat D, Catania S, Wismayer PS et al. Male factors in ART outcome prediction. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(3): 169–175. doi: 10.3109/09513590.2014.984678.
29. Ali H, Ahmed M, Baig M et al. Relationship of zinc concentrations in blood and seminal plasma with various semen parameters in infertile subjects. *Pak J Med Sci* 2007; 23(1): 111–114.
30. Yao J, Liu Y, Liang HG et al. The effect of zinc(II) on the growth of *E. coli* studied by microcalorimetry. *J Therm Anal Calorim* 2005; 79: 39–43. doi: 10.1007/s10973-004-0559-4.
31. Langley JG, Goldsmit JM, Davies N. Venereal trichomoniasis: role of men. *Genitourin Med* 1987; 63(4): 264–267.
32. Prasad AS. Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28(4): 364–371. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.07.019.
33. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM et al. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002; 77(3): 491–498.
34. Hadwan MH, Almashhedy LA, Alsalmán AR. Oral zinc supplementation restores superoxide radical scavengers to normal levels in spermatozoa of iraqi asthenospermic patients. *Int J Vitam Nutr Res* 2016; 85(3–4): 165–173. doi: 10.1024/0300-9831/a000235.
35. Barrie SA, Wright JV, Pizzorno JE et al. Comparative absorption of zinc picolinate, zinc citrate and zinc gluconate in humans. *Agents Actions* 1987; 21(1–2): 223–238.
36. Ebisch IM, Pierik FH, De Jong FH et al. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? *Int J Androl* 2006; 29(2): 339–345.

Mgr. Pavel Svitok
RNDr. Miriama Molčanová
MUDr. Iveta Stenová, PhD.
MUDr. Peter Harbulák, PhD.
 GYN – FIV a. s., Centrum pre
 gynekológiu, urológiu a asistovanú
 reprodukciu, Bratislava
 miriama.molcanova@gyn-fiv.sk