

ЦИНКОВ ДЕФИЦИТ В ДЕРМАТОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА



Резюме

Цвета Калинова,
Илко Бакърджиев,
Марин Железов,
Георги Пехливанов,
Маргарита
Господинова

Отделение по
дерматовенероло-
гия, УМБАЛ „Света
Марина“, гр. Варна

Медицински Колеж,
МУ-Варна, Катедра
анатомия и клетъчна
биология, МУ-Варна

Катедра дерматове-
нерология, МУ-София

Катедра Инфек-
циозни болести,
паразитология и
дерматовенерология,
МУ-Варна

Цинкът е един от най-застъпнените микроелементи в човешкото тяло. Неговият дефицит протича с неспецифични клинични прояви, поради което диагностицирането му е предизвикателство за клинициста. Дефицитът на цинк бива вроден и придобит, остър и хроничен, при здрави или болни индивиди, лек, умерен или тежък дефицит на цинк, системен или локален дефицит на цинк. Цинковият дефицит често се съпровожда и с дефицит на други микроелементи. Сред основните механизми за развитие на цинков дефицит се приемат неадекватният прием на цинк, малабсорбция, повишени загуби и потребности на цинк, състояния с неизяснен механизъм на загуба на цинк. Цинкът има значителна роля във физиологията на кожата, поради което неговият дефицит може да протече по формата на неспецифични за цинковия дефицит кожни заболявания – алоpecia areata, акне, хронични кожни язви, херпетичен дерматит, ангуларен хейлит и др. Широката употреба на цинкови препарати за лечение на дерматологични състояния потвърждава значимостта на този микроелемент в поддържане хомеостазата на кожата.

Цинкът е бивалентен катион, есенциален хранителен микроелемент за човека, чиято значимост се обуславя от факта, че участва в състава на повече от 300 металоензима и повече от над 2000 транскрипционни фактора, необходими за регулацията на липидния и белтъчния метаболизъм, както и метаболизма на нуклеинови киселини. Цинкът влиза в състава на протеините – рецептори за стероидни и тиреоидни хормони, участва в процесите на репродукция, имунна защита – чрез поддържане функцията на макрофаги и неутрофили, НК-клетките, активността на комплемента. Активира фагоцитарната функция на гранулоцитите и стабилизира мембраната на лизозомите, инхибира експресията на интегрини върху кератиноцитите и модулира продукцията на TNF-алфа IL-6, като редуцира продукцията на възпалителни медиатори и азотен оксид. Участва в осъществяване процесите на растеж и развитие, когнитивни процеси, слухови, зрителни, вкусови възприятия, епителизиране на рани чрез регулация на ДНК и РНК полимеризи. Цинкът притежава антиоксидант-

ни

свойства. Цинкът проявява антиандрогенни свойства и индуцира модулация на 5-алфа редуктазата тип 1, 2^[1]. Този микроелемент е есенциален за ембриогенезата поради ролята му в регулиране структурата на хроматина и експресията на гени^[2].

Свойствата на цинка, както и участието му в голям брой биохимични процеси, го поставят на второ място след желязото, като един от най-разпространените микроелементи в човешкото тяло^[3]. Цинкът няма обособени тъканни депа, той е повсеместно разпределен, като концентрацията му е най-висока в скелетните мускули 60%, кости 30%, кожа 5-6%, от общия цинк в тялото^[4-6].

Физиологичната роля на цинка се свежда до три главни функции: каталитична, структурна и регулаторна^[4].

Каталитичната функция на цинка се изразява в участието му като интегрален компонент в структурата на

таблица 1

Основен клас причини	Индивидуални причини
Неадекватен прием	1. Консумация на бедни на цинк храни – бедна на протеини диета, зърнени/бобови храни, загуба на цинк, вследствие кулинарна обработка, вегетарианство. 2. Продължително интравенозно хранене. 3. Ентерално хранене. 4. Недостиг на количество приемана храна.
Малабсорбция	1. Вродена: • Acrodermatitis enteropathica. 2. Придобита: • Прием на абсорбционни инхибитори: фибри, фитати. • Малабсорбционен синдром – възпалителни остри и хронични заболявания на червата, чернодробни, панкреасни заболявания, синдром на късото черво. • Лекарства, хелиращи агенти (ЕДТА, пенициламин).
Повишена загуба на цинк	1. Загуба през ГИТ: • Диария, фистули. 2. Загуба през отделителната система: • Чернодробна цироза, захарен диабет, бъбречни заболявания, хемолитична анемия, интравенозно хранене, повишен метаболизъм (травми, операции, инфекции), диуретици. • Изгаряния, хемодиализа.
Повишени потребности	1. Бременност. 2. Преждевременно родени деца. 3. Повишен анаболизъм.
Състояния с неясен механизъм на загуба на цинк	1. Синдром на Даун. 2. Вроден дефект на тимуса.

около 300 ензима (алкохол дехидрогеназа, алкална фосфатаза, ДНК полимераза)^[4]. Тези ензими са строго необходими за протичане на процесите на метаболизиране на въглехидрати, липиди, протеини, както и за обезвреждане на свободни кислородни радикали^[5]. Цинкът има роля в процеса на зрителна перцепция – като компонент на ретинол-свързващия протеин и в синтеза на роговсин^[4]. Този микроелемент играе важна роля в транскрипцията на гени, междуклетъчната сигнализация, освобождаването на хормони и процеса на апоптоза.

Цинкът попада в организма основно чрез храната. Той се абсорбира в дуоденума и проксималния йеунум, като се транспортира от специфични транспортери, локализирани по мембраната на ентероцитите. Екскрецията на цинк се осъществява основно чрез гастроинтестиналния тракт, отделителната система и кожата. Абсорбцията на цинк намалява с възрастта^[7]. Хомеостазата на цинк се поддържа основно чрез процесите на интестинална абсорбция, гастроинтестинална екскреция, уринна екскреция, клетъчна ретенция^[1].

Цинкът има циркаден ритъм, с максимално ниво към 10:00 ч. сутрин и най-ниско следобед^[4]. Серумните цинкови концентрации варират значително в рамките на генонощето, като се влияят от процеса на хранене^[7]. Ежедневните потребности от цинк са 9.5 mg за мъже и 7.0 mg за жени, като само 2.5% от общата популация имат нужда от по-висока доза. Максималната допустима доза на цинк е 40 mg/дневно^[4].

Участието на микроелемента цинк в структурата на ензими и транскрипционни фактори, чрез които се осъществява протичането на голям брой биохимични процеси в организма, обуславя значимостта на цинковия дефицит като здравен и социален проблем, засягащ около 2 млрд. души годишно^[8].

Дефицитът на цинк се определя като състояние, при което количеството на цинка е недостатъчно да бъдат покрити физиологичните нужди на организма или е налице измерена стойност на цинка под минималната граница^[9].

Сред общата популация, групи с повишен риск от развитие на цинков дефицит са:

1. Новородени.
2. Деца.
3. Бременни и кърмещи жени.
4. Населения, консумиращи предимно зърнени храни и малко животински белтъчини.
5. Вегетарианци.

Вегетарианската диета изисква 50% повече цинк в храната^[1].

Основните причини за развитие на цинков дефицит са посочени в Табл. 1^[1,10].

Най-честата причина за дефицит на цинк е недохранването. Този проблем е водещ в развиващите се страни^[5,11]. Там основният прием на храна е базиран на приема на зърнени храни и ниско ниво на прием на животински протеини. Основна причина за този проблем е наличната в зърнените храни фитинова киселина, която притежава силен афинитет за свързване с основните минерали – калций, цинк, желязо. При свързването си с тях, се формират неразтворими преципитати, които

не могат да се абсорбират в тънките черва^[12]. Освен в зърнените храни, фитиновата киселина се среща като хранителен консервант Е391.

Цинковият дефицит се проявява с много и различни белези и симптоми в зависимост от тежестта на дефицита. При лека и средна степен той може да протича субклинично и да имитира други заболявания и дефицити. Могат да бъдат въввлечени всички органи и системи^[7].

Дефицитът на цинк бива вроден и придобит, остър и хроничен, при здрави или болни индивиди; лек, умерен или тежък, системен или локален. Лекарата и умерена степен на цинков дефицит са с по-голяма клинична значимост, сравнени с тежкия дефицит на цинк^[7].

Липсата на обособено тъканно депо на цинка обуславя бърза клинична изява на дефицитните състояния^[1].

При лека степен на цинков дефицит, клиничната картина е представена от общи симптоми на хипогеузия, олигоспермия, ниски нива на серумния тестостерон, загуба на тегло.

При умерена степен на цинков дефицит има изоставане в растежа, забавено развитие на гонадите, кожни промени, сънливост, нощна слепота, забавено епителизиране на рани, хипосмия.

Тежък дефицит на цинк се асоциира с булозен, пустулозен дерматит, диария, алоpecia, когнитивни и емоционални проблеми, рецидивиращи инфекции^[7].

Клинично, цинковият дефицит може да се прояви различно, в зависимост от възрастта:

- **Ранното детство** – водещ симптом: диария, изоставане в растежа, ненаддаване на тегло. Наблюдават се промени в когнитивната функция, поведенчески проблеми,

затруднения в обучителния процес, невронална атрофия.

- **Училищна възраст** – алоpecia, изоставане в растежа, рецидивиращи инфекции.
- **Възрастни индивиди** – хронични незаздравяващи язви, рецидивиращи инфекции.

Спектър на клинични прояви при цинков дефицит^[13,14]:

- Анорексия
- Изоставане в растежа
- Кожни симптоми – рагади, булозен, пустулозен дерматит, хиперкератоза, екзема, кожна атрофия, нокътни промени, алоpecia.
- Забавено заздравяване на рани
- Болест на Уилсън
- Хипогонадизъм
- Податливост към инфекции
- Хипогеузия
- Хипосмия
- Пикацизъм
- Депресия
- Емоционална нестабилност
- Атаксия
- Деменция
- Намален глюкозен толеранс
- Повишена честота на катаракти
- Нощна слепота

Кожата може да бъде първият орган с клинични прояви при цинков дефицит. Кожата е орган с относително висока концентрация на микроелемента цинк (около 5-6%), локализирана основно в епидермиса^[6]. Цинкът изпълнява важна роля във физиологията на кожата. Той участва в регулацията на цикъла на космения фоликул, като потенциален инхибитор на обратното развитие на

космения фоликул и стимулира регенерацията му^[15]. Отговорен е за процесите на пролиферация и апоптоза.

Дерматологични състояния, асоциирани с дефицит на цинк:

- Acrodermatitis enteropathica
- Alopecia areata
- Telogen effluvium
- Acne vulgaris
- Ulcus chronicus
- Dermatitis herpetiformis
- Cheilitis angularis
- Onychodystrophia
- Rhagadae
- Dermatitis bullosa
- Dermatitis pustulosa
- Hyperkeratosis
- Atrophia cutis
- Leishmaniasis
- Morbus Darier
- Morbus Hansen

Дефицитът на цинк корелира с алоpecia ареата и телоген ефлувиум, но не и с андрогенна алоpecia^[6]. Поради неговото изобилие в епидермиса, умереният цинков дефицит води до загрубаване на кожата и нарушено епителизиране на рани. Тежък цинков дефицит е асоцииран с Acrodermatitis enteropathica (AE) – потенциално фатално, аутозомно доминантно, генетично заболяване, разпространено по-често сред италианци, арменци, иранци, при което пациентите са неспособни да абсорбират достатъчно цинк от храната, в резултат на мутация на SLC39A4 гена. Цинковият дефицит, асоцииран с AE, води до дерматит, диария, вторична бактериална/гъбична инфекция и често води до смърт при нелекувани новородени^[6,16]. AE се появява 4-6 седмици след прекра-

ФАКТ

В космоса астронавтите не могат да плачат, тъй като няма гравитация и сълзите не се стичат.



тяване на кърменето и дори по-рано при деца, които се хранят с адаптирани млека^[1]. АЕ протича с поредица от симптоми: раздразнителност, фотофобия, анорексия, пикацизъм, изоставане в растежа, хипогонадизъм, промяна във вкуса и мириса, нощна слепота, невропсихиатрични симптоми: промени в настроението, тремор, дисартрия. Кожните прояви включват периорифициален и акрален дерматит (лезии може да наподобяват изгаряния или псориазис), локализиращи около устните, ушите, ноздрите, ануса, гърба на гланите, пръстите на ръце и крака, стъпала, паронихия, нокътна дистрофия, конюнктивит, блефарит, повишена склонност към инфекции, изоставане в растежа^[1]. При парентерално продължително хранене се развиват кожни промени, сходни с тези при акродерматитис ентеропатика (придобитата форма)^[13,17]. Болестта на Уилсън е рядко, аутозомно-рецесивно заболяване, свързано с нарушен метаболизъм на микроелемента мед, като неговата патогенеза и клинично протичане могат да бъдат свързани с дефицита на цинк. Болестта на Уилсън може да бъде придружена от субклинично протичащ цинков дефицит. Самият цинков дефицит може да бъде първата клинична проява на болест на Уилсън^[14].

Цинкът може да се прилага перорално, локално, интралезионално, като самостоятелен препарат или в комбинация с други активни вещества^[1]. Приложен локално, цинкът действа като емолиент и фотопротективен агент, влиза в състава на шампоани против пърхут^[1]. Цинкът се използва в терапията на възпалителни, инфекциозни и неопластични заболявания на кожата^[1,14].

Серумното ниво на цинк е тест, с ниска специфичност и чувствителност. Определянето на дефицита на цинк изисква комбинация от клинична оценка и биохимични тестове. Серумните нива на цинк не са обективен показател за дефицита на цинк, особено

в случаите на леки до умерени степени на дефицит. Цинковите концентрации са намалени при някои състояния, представляващи нормален физиологичен отговор на организма – остри инфекции и възпаление (преразпределяне на цинка от плазмата към черния дроб), повишен CRP, стрес, миокарден инфаркт, цироза, хипоалбуминемия, хемодуция, (при бременност), употреба на орални контрацептиви. При състояния с масивно клетъчно разрушаване – хемолитиз^[17]. Сред новите биомаркери за дефицит на цинк е еритроцитното съотношение между ЛК:ДГЛАК (линоленова киселина:дихомо-гама-линоленова киселина)^[18-20].

книгопис:

1. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS. Zinc Therapy in Dermatology: A Review. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:1–11.
2. Terrin G, Berni Canani R, Di Chiara M, Pietravalle A, Aleandri V, Conte F, et al. Zinc in Early Life: A Key Element in the Fetus and Preterm Neonate. *Nutrients.* 2015 Dec 11;7(12):10427–46.
3. Bolton HC. A HISTORY OF HINDU CHEMISTRY FROM THE EARLIEST TIMES TO THE MIDDLE OF THE SIXTEENTH CENTURY AD With Sanskrit Texts, variants, translation and illustrations. *J Am Chem Soc.* 1903;25(6):650–2.
4. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015;30(3):371–82.
5. Bibi Nitzan Y, Cohen AD. Zinc in skin pathology and care. *J Dermatol Treat.* 2006 Jan;17(4):205–10.
6. Lin P-H, Sermersheim M, Li H, Lee P, Steinberg S, Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients.* 2017 Dec 24;10(2):16.
7. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulz R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2013 Feb;18(2):144–57.
8. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. *J Trace Elem Med Biol.* 2012 Jun;26(2-3):66–9.
9. Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr Bull.* 2007;28(3 suppl):S403–29.
10. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *Jpn Med Assoc J.* 2004;47(8):359–64.
11. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 2003 Jun;103(6):748–65.
12. Hurrell RF. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J Nutr.* 2003;133(9):2973S–2977S.
13. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *Jpn Med Assoc J.* 2004;47(8):359–64.
14. Van Biervliet S, Kury S, De Bruyne R, Vanakker OM, Schmitt S, Vande Velde S, et al. Clinical Zinc Deficiency as Early Presentation of Wilson Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Apr;60(4):457–9.
15. Kil MS, Kim CW, Kim SS. Analysis of Serum Zinc and Copper Concentrations in Hair Loss. *Ann Dermatol.* 2013;25(4):405.
16. Prasad AS. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. *Adv Nutr.* 2013 Mar 1;4(2):176–90.
17. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulz R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2013 Feb;18(2):144–57.
18. Reed S, Qin X, Ran-Ressler R, Brenna J, Glahn R, Tako E. Dietary Zinc Deficiency Affects Blood Linoleic Acid: Dihomo-γ-linolenic Acid (LA:DGLA) Ratio: a Sensitive Physiological Marker of Zinc Status in Vivo (Gallus gallus). *Nutrients.* 2014 Mar 20;6(12):1164–80.
19. Holen T, Norheim F, Gundersen TE, Mitry P, Linseisen J, Iversen PO, et al. Biomarkers for nutrient intake with focus on alternative sampling techniques. *Genes Nutr [Internet].* 2016 Dec [cited 2018 Mar 4];11(1). Available from: <http://genesandnutrition.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12263-016-0527-1>
20. Knez M, Stangoulis JCR, Zec M, Debeljak-Martacic J, Pavlovic Z, Gurinovic M, et al. An initial evaluation of newly proposed biomarker of zinc status in humans – linoleic acid: dihomogamma-linolenic acid (LA:DGLA) ratio. *Clin Nutr ESPEN.* 2016 Oct;15:85–92.