



Znaczenie cynku dla organizmu ludzkiego w aspekcie suplementacji tego pierwiastka

Importance of zinc for the human body in the aspect of zinc supplementation

Izabela Mońka, Danuta Wiechula

Katedra i Zakład Toksykologii i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Cynk jest jednym z głównych pierwiastków śladowych organizmu, spełniającym rolę katalityczną, strukturalną i regulacyjną. Jest niezbędny do podziałów komórkowych i różnicowania powstających komórek, uczestniczy w homeostazie, reakcjach odpornościowych, w apoptozie i starzeniu się organizmu. Cynk jest również składnikiem wielu enzymów i białek oraz odgrywa ważną rolę w spermatogenezie i syntezie hormonów steroidowych. Niedostateczna podaż cynku dotyczy ok. 30% ludności świata. Oprócz niedostatecznej podaży z pokarmem, przyczyną niedoboru cynku mogą być niektóre schorzenia oraz nieprawidłowe wchłanianie tego pierwiastka. Schorzenia, wynikające z niedoboru tego pierwiastka, mogą występować zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Suplementacja diety preparatami cynku w wielu przypadkach jest niezbędna, jednak samodzielne jego stosowanie, bez stwierdzonego niedoboru i bez konsultacji z lekarzem, może doprowadzić do występowania działań niepożądanych w wyniku jego nadużywania, w tym także niebezpiecznych interakcji z innymi stosowanymi preparatami i żywnością.

SŁOWA KLUCZOWE

suplementacja, znaczenie cynku dla organizmu, niedobór cynku, toksyczność cynku

ABSTRACT

Zinc is one of main trace elements of the body, that plays a catalytic, structural and control role. It is essential for cell division and the differentiation of arising cells, it is involved in homeostasis, immunological reactions, in apoptosis and ageing of the body. Zinc is also an element of many enzymes and proteins, and it is important in the spermatogenesis and synthesis of steroidal hormones as well as. About 30% of the world's population suffers from an insufficient supply of zinc. Apart from an insufficient supply from food, some diseases and abnormal absorption of this element can be a cause of zinc deficiency. Diseases resulting from zinc deficiency may appear both in children and adults.

Received: 19.02.2016

Revised: 25.04.2017

Accepted: 02.06.2016

Published online: 15.09.2017

Adres do korespondencji: Katedra i Zakład Toksykologii i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, tel. +48 32 264 16 31

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



Dietary supplementation of zinc preparations in many cases is necessary, but its independent use, without a proven deficiency and without consulting a doctor, may lead to the appearance of adverse effects as a result of abuse, including dangerous interactions with other applied preparations and food.

KEY WORDS

supplementation, importance of zinc for the body, zinc deficiency, zinc toxicity

WPROWADZENIE

Rosnąca w ostatnich latach popularność suplementów diety, wynikająca z ich dostępności, zachęcających cen i szerokiej reklamy, skłania do refleksji nad tym, co tak naprawdę kryje się pod tym pojęciem. Suplementy diety są to preparaty będące źródłem skoncentrowanych składników odżywczych, które stosuje się w celu uzupełnienia ich braków, wynikających z niedostatecznej podaży wraz z pożywieniem. Podkreśla to zasadniczą różnicę między suplementami diety a lekami. Zgodnie z definicją produkty lecznicze, poprzez swoje działanie farmakologiczne, posiadają właściwości zapobiegania lub leczenia chorób. Jednak występujące w przebiegu chorób niedobory substancji odżywczych skłaniają do jednoczesnego stosowania leków i suplementów diety, co powoduje, że produkty z obu tych kategorii są pokrewne.

Jednym ze składników, szeroko rozpowszechnionym w preparatach suplementacyjnych, jest cynk. Konieczność suplementacji cynkiem wynika z jego niedostatecznej podaży w produktach spożywczych, z czym zmagają się co trzeci mieszkaniec Ziemi [1,2]. Stanowi to istotny problem, ponieważ cynk jest jednym z najważniejszych pierwiastków śladowych w organizmie człowieka; pełni rolę katalityczną, strukturalną i regulacyjną. Jego obecność jest niezbędna dla podziałów komórkowych i różnicowania powstałych komórek. Cynk jest również zaangażowany w ogólnoustrojową homeostazę, odpowiedź immunologiczną, apoptozę i starzenie organizmu. Stanowi strukturalny składnik wielu enzymów i białek, do których zaliczyć można enzymy metaboliczne, czynniki transkrypcyjne i białka sygnalizacji komórkowej. Badania bioinformatyczne genomu ludzkiego wykazały, że cynk jest związany z aktywnością ok. 10% wszystkich białek w organizmie człowieka. Dowiodły również, że odgrywa kluczową rolę w spermatogenezie i syntezie hormonów steroidowych, przez co utrzymuje czynność męskich gruczołów płciowych. Istotny wydaje się również udział cynku w minimalizowaniu efektów toksycznych, związanych z narażeniem organizmu na metale ciężkie, np. kadm i ołów. Ze wszystkich metali śladowych, niezbędnych dla człowieka, tylko żelazo odgrywa ważniejszą rolę od cynku [3,4,5].

Obecność cynku stwierdzono we wszystkich tkankach i płynach ustrojowych, przy czym 85% rezerwuaru

tego pierwiastka znajduje się w mięśniach i kościach, 11% w skórze i wątrobie, a pozostała ilość w innych częściach ciała. Średnia zawartość cynku w organizmie dorosłego człowieka wynosi 2–3 g [6]. Biorąc pod uwagę stężenia wewnątrzkomórkowe, 40% ilości tego pierwiastka zawarte jest w jądrze komórkowym, 50% w cytoplazmie, organellach i wyspecjalizowanych pęcherzykach, a reszta w błonie komórkowej [2]. Zawartość cynku w organizmie uzależniona jest od stosowanej diety, warunków klimatycznych, stresu, inwazji pasożytów i infekcji. Jego stężenie we krwi podlega wahaniom okołodobowym – spadek obserwuje się wczesnym rankiem, natomiast wzrost późnym popołudniem. Rekomendowaną ilość cynku, pozwalającą pokryć zapotrzebowanie organizmu na poszczególne etapy rozwoju, przedstawia tab. I [5,7].

Tabela I. Zalecana dobową podaż cynku w zależności od wieku [7]
Table I. Recommended daily intake of zinc according to age [7]

Grupa wiekowa	Cynk [mg]
Niemowleta	2
Dzieci 1–3 lata	3
Dzieci 4–9 lat	5
Chłopcy 10–12 lat	8
Chłopcy 13–18 lat	11
Mężczyźni > 18 lat	11
Dziewczeta 10–12 lat	8
Dziewczeta 13–18 lat	9
Kobiety > 18 lat	8
Kobiety ciężarne	11–12
Kobiety karmiące	12–13

Losy cynku w organizmie

W warunkach fizjologicznych cynk wchłania się głównie drogą pokarmową, szczególnie w dwunastnicy (60%) i jelicie krętym (30%), ale także w jelicie czczym (8%), kątnicy i okrężnicy (3%). Jednak aby jego absorpcja mogła nastąpić, musi zostać uwolniony ze spożytego pokarmu, co odbywa się dzięki procesom trawiennym. Organizm przyswaja ok. 26–33% cynku przyjętego z produktami spożywczymi; wartość ta wzrasta na czczo. Transport jonów cynku ze światła jelita do wnętrza komórek błony śluzowej odbywa się dwójako – z udziałem mechanizmu dyfuzji biernej, ale przy niższych stężeniach cynku główną rolę odgrywa



transport ułatwiony z udziałem przenośników białkowych. Najważniejszym z nich jest jelitowe białko bogate w cysteinę (*Cysteine Rich Intestinal Protein* – CRIP). Zdolności transportowe tego białka są ograniczone, a przy większych stężeniach cynku rolę transportera przejmują metalotioneiny, które odgrywają także kluczową rolę w dystrybucji tego pierwiastka w całym organizmie. Cynk może się wchłaniać również drogą oddechową, co obserwuje się u pracowników przemysłu hutniczego, narażonych na opary tlenku i chlorku cynku [8,9].

W warunkach fizjologicznych zaledwie 10% całej puli cynku znajduje się w osoczu krwi, reszta ulega kumulacji w kościach i mięśniach. Krążące we krwi jony występują w postaci związanej z białkami (głównie albuminą i α_2 -makroglobuliną), a cynk obecny w erytrocytach stanowi składnik anhidrazy węglanowej i dysmutazy ponadtlenkowej. Cynk, jako dwuwartościowy kation, nie podlega w organizmie metabolizmowi. Oddziałuje elektrostatycznie z anionami oraz ujemnie naładowanymi ugrupowaniami molekuł, np. białek. Może również tworzyć rozpuszczalne kompleksy z aminokwasami. Dzięki obecności krążenia wrotnego, cynk może także zostać wydzielony z powrotem do przewodu pokarmowego za pośrednictwem dróg żółciowych. Główną drogą usuwania tego pierwiastka z organizmu jest wydalanie z kałem (70–80% przyjętej dawki), część cynku ulega wydalaniu z moczem (14–25%), a niewielkie ilości również z potem i śliną, a także wraz ze złuszczacym się naskórkiem [4,10].

Wewnątrzkomórkowe i zewnątrzkomórkowe stężenie tego pierwiastka oraz jego dystrybucja kontrolowane są przez aktywność transporterów cynku, należących do rodzin Slc39/ZIP i Slc30/ZnT [4]. Transportery

jonów pierwiastka do organelli komórkowych oraz poza obszar komórki. Molekularne i genetyczne badania przeprowadzone na modelach ludzkich i zwierzęcych pozwoliły dokładniej wyjaśnić biologiczne znaczenie transporterów cynku. Analiza genów muchówek z rodzaju *Drosophila*, wykazujących podobieństwo do genów ludzkich kodujących ZIP6 i ZIP10, wykazała, że transportery cynku odgrywają istotną funkcję w procesach migracji komórek oraz dojrzewania gonad, co udowodniły również badania na ssakach. Duże ilości transportera ZIP5 spotyka się na powierzchni enterocytów i komórek trzustki, a eksperymenty przeprowadzone na myszach wskazują na rolę tego transportera w regulacji wydalania cynku z jelit oraz w ochronie trzustki przed toksycznością tego pierwiastka. ZIP7 uważa się z kolei za czynnik kontrolujący syntezę melaniny. Wpływa on także na mechanizmy sygnalizacji komórkowej. Badacze sugerują, że za transport cynku do mastocytów odpowiada białko przenośnikowe ZnT5, które pełni istotną rolę w uruchomieniu kaskady reakcji prowadzącej do uwolnienia cytokin. ZnT8 natomiast jest szeroko rozpowszechniony na powierzchni komórek β trzustki. Docierający do ich wnętrza cynk działa cytoprotekcyjnie, a także zmniejsza insulinooporność komórek docelowych. Obecność we krwi przeciwciał przeciwko ZnT8 uważa się za jeden z czynników rozwoju cukrzycy typu I u ludzi. Zaburzenia budowy, nieprawidłowe funkcjonowanie oraz niedostateczna ilość transporterów prowadzą do rozwoju wielu różnych zaburzeń (tab. II) [4,11].

Oprócz transporterów ważnym regulatorem poziomu cynku w komórce są także metalotioneiny – niskocząsteczkowe białka wiążące metale. W ich skład wchodzi 61 aminokwasów, z czego 20 stanowi cysteina.

Tabela II. Efekty dysfunkcji lub niedoboru transporterów cynku [4]
Table II. Effects of dysfunction or deficiency of zinc transporters [4]

Rodzaj transportera	Efekty dysfunkcji lub niedoboru transportera
ZIP1, ZIP2, ZIP3	Wrażliwość na niedobór cynku u myszy
ZIP 13	Dezorganizacja tkanek twardych i łącznych u myszy (kości, zęby, skóra, oczy) Zespół Ehlersa-Danlosa u ludzi (nadmierna elastyczność skóry i stawów)
ZIP 14	Opóźnienie rozwoju osobniczego i zaburzenia glukoneogenezy u myszy Dziedziczne upośledzenie wchłaniania cynku w jelitach u ludzi
ZnT2	Niedobór cynku w mleku kobiet karmiących
ZnT4	Dziedziczny niedobór cynku w mleku myszy
ZnT5	Opóźnienie rozwoju osobniczego, zaburzenia kościotworzenia i upośledzenie produkcji cytokin w komórkach tłuszcznych myszy
ZnT8	Zaburzenia sekrecji insuliny i cukrzycy typu II ludzi Cukrzyca typu I (w wyniku produkcji przeciwciał przeciwko ZnT8)

cynku należące do rodziny ZIP powodują zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia cynku, natomiast przenośniki ZnT przyczyniają się do spadku jego zawartości w cytoplazmie, głównie poprzez transport

Obecnie stosuje się podział metalotionein na trzy klasy różniące się strukturą pierwszorzędową i rozkładem reszt cysteiny. Proteiny te odgrywają kluczową rolę w osiągnięciu komórkowej homeostazy, związa-



nej z odpowiednim stężeniem metali, głównie dzięki wysokiemu powinowactwu do jonów dwuwartościowych, zwłaszcza cynku i miedzi, ale również kadmu, rtęci, złota i bizmutu. Cynk i miedź są fizjologicznymi induktorami metalotionein. Metalotioneiny odgrywają istotną rolę w metabolizmie cynku. Wpływają na jego dystrybucję, magazynowanie i uwalnianie, a także mogą regulować jego wchłanianie poprzez kompetycję lub wspomaganie transportu jonów cynku za pomocą przenośników białkowych. Stwierdzono również, że wiązanie cynku z metalotioneinami jest silniejsze niż w przypadku innych białek cynkowych. Po związaniu w hepatocytach jonów metali metalotioneiny ulegają degradacji, a proces ten może przebiegać ze zróżnicowaną szybkością, w zależności od rodzaju metalu i jego okresu półtrwania. Cynk jest uwalniany z białka bardzo szybko, odbywa się to prawdopodobnie przy udziale czynnika transkrypcyjnego 1, zależnego od jonów metali (MTF1) [4,5,12].

Metalotioneiny nie są jedynie białkami wiążącymi metale, ale również silnymi wymiataczami metali ciężkich i RFT (*Reactive oxygen species* – ROS). Stwierdzono, że zdolność metalotionein do wychwytywania rodników hydroksylowych przewyższa 300-krotnie zdolności antyoksydacyjne glutationu – najważniejszego przeciwutleniacza cytozolu. Ponadto metalotioneiny chronią struktury biologiczne i DNA przed utlenieniem poprzez dostarczanie związanych w swojej strukturze jonów cynku. Wykazano, że długotrwały niedobór cynku niesie ze sobą zwiększoną skłonność do powstawania uszkodzeń powodowanych przez stres oksydacyjny. Wyniki badań sugerują, że zmniejszony metabolizm cynku w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych (np. choroby Alzheimera) wynika z niedoboru metalotionein. Pozwala to na stwierdzenie, że białka te chronią neurony przed utlenieniem, jak również modulują neurotransmisję. Posiadają także zdolność do hamowania rozwoju reakcji alergicznych, zarówno za sprawą właściwości antyoksydacyjnych, jak i inhibicji uwalniania cytokin [4,5,13].

Cynk i enzymy

Molekularny mechanizm działania cynku wynika z jego udziału w budowie i działaniu niemal 300 enzymów. Najnowsze badania potwierdzają, że większość z nich katalizuje reakcje hydrolizy lub przenoszenia różnych grup funkcyjnych. Usytuowanie jonu cynku w strukturze enzymu pozwala aktywować związaną koordynacyjnie cząsteczkę wody, która jest strukturą nukleofilową atakującą karbonylowy atom węgla wiązania peptydowego, atom węgla w ditlenku węgla lub atom fosforu w wiązaniu fosfoestrowym. Białkowo związany jon cynku pełni funkcje katalityczne poprzez formowanie kompleksów z substratami. Odbywa się to przez rozszerzanie jego strefy koordynacji lub wymianę ligandów. Utworzenie wiązania między enzymem a substratem za pośrednictwem jonu cynku pozwala na ustawienie substratu we właściwej pozycji lub na polaryzację jego elektronów, co ułatwia dalsze etapy reakcji [14].

Pierwszym poznany enzym zawierający cynk była anhidraza węglanowa, która katalizuje reakcje uwodnienia ditlenku węgla i odwodnienia kwasu węglowego oraz posiada zdolność hydratacji wiązania aldehydowego i estrowego. Kolejnym odkrytym enzymem była karboksypeptydaza A, katalizująca odszczepianie C-końcowych aminokwasów w łańcuchu peptydowym. Obecnie największą grupę enzymów cynkowych stanowią hydrolazy, w których związana koordynacyjnie cząsteczka wody wykazuje właściwości nukleofilowe w wielu reakcjach hydrolizy. Niezmiernie istotnym enzymem, którego aktywność wiąże się z obecnością cynku, jest dysmutaza ponadtlenkowa (SOD). U ssaków występują trzy izoformy tego enzymu, jednak tylko izoformy 1 (CuZnSOD-1) i 3 (CuZnSOD-3, zewnątrzkomórkowa) wymagają cynku jako kofaktora. SOD jest kluczowym elementem mechanizmów antyoksydacyjnych ustroju, który odpowiada za katalizę reakcji dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru i tlenu. Cynk

Tabela III. Przykłady enzymów zawierających w swojej budowie jony cynku [14]
Table III. Examples of enzymes containing zinc ions in their structure [14]

	Nazwa enzymu	Funkcja
Enzymy zawierające 3 jony cynku w centrum aktywnym	fosfataza alkaliczna	niespecyficzna fosfomonoesteraza
	fosfolipaza C	fosfodiesterazy hydrolizujące fosfatydylocholinę i jednoniciowe RNA lub DNA
	nukleaza P1	
	aminopeptydaza leucynowa	hydroliza łańcucha peptydowego
Enzymy zawierające 2 jony cynku w centrum aktywnym	β-laktamaza	hydroliza wiązania amidowego w pierścieniu β-laktamowym antybiotyków
	karboksypeptydaza G ₂	hydroliza glutaminianu w analogach kwasu foliowego (np. metotreksat)



stanowi ponadto element strukturalny wielu enzymów biorących udział w regulacji procesu replikacji DNA i czynników transkrypcyjnych zawierających tzw. palce cynkowe. Tabela III przedstawia przykłady enzymów zawierających w swoim składzie jony cynku [14,15].

Wpływ cynku na geny

Istotność cynku dla genomu potwierdza fakt, że jest on zaangażowany w wiele procesów związanych z ekspresją i stabilizacją genów, a także odgrywa kluczową rolę w kwestii wzrostu komórek, ich podziałów i zaprogramowanej śmierci. Udowodniono, że istotne dla procesów replikacji enzymy – polimeraza DNA i RNA – należą do metaloenzymów cynkowych. W ostatnich czasach naukowcy koncentrują swoją uwagę na roli cynku w budowie białek zawierających tzw. palce cynkowe. Należą do nich jądrowe czynniki transkrypcyjne, które wraz z proteinami innych rodzin kontrolują procesy proliferacji, różnicowania i apoptozy poprzez regulację ekspresji genów. Stwierdzono, że w centrum palców cynkowych znajduje się dwuwartościowy jon cynku, który tetraedrycznie koordynuje cztery reszty cysteiny lub histydy. Pod względem strukturalnym wyróżnia się kilka typów palców cynkowych, które wykazują odmienny charakter i rozkład reszt aminokwasowych chelatujących jony cynku. Przykładem białka zawierającego wyżej opisaną strukturę może być replikacyjne białko A (*Replication Protein A* – RPA) wiążące jednoniciowe DNA, niezbędne do prawidłowej replikacji i naprawy DNA. RPA spełnia swoją funkcję poprzez zmiany potencjału redox wewnątrz komórki, dzięki obecności jednej z trzech podjednostek zawierającej palce cynkowe. Innym przykładem może być receptor kwasu retinowego (*Retinoic Acid Receptor* – RAR), którego domena wiążąca DNA zawiera w swojej budowie dwa palce cynkowe, mogące uwalniać jony cynku w warunkach prooksydacyjnych [16,17].

Rola cynku sprowadza się również do jego udziału w procesach naprawy DNA, które w komórkach eukariotycznych mogą przebiegać dwojako. Pierwsza możliwość to naprawa przez wycięcie bazy (*base excision repair* – BER), zachodząca przy udziale glikozylazy DNA, która rozpoznaje i wiąże zniszczony fragment DNA. Enzym ten wykazuje aktywność katalityczną i posiada zdolność do rozszczepiania wiązania glikozydowego między uszkodzonym nukleotydem, a szkieletem deoksyrybozy. W wyniku działania glikozylazy powstają apurynowe/apirimidynowe miejsca pozbawione zasad (AP site), które następnie są poddawane działaniu endonukleazy AP niszczącej wiązanie fosfodiesterowe pomiędzy resztami deoksyrybozy i fosforanów. Drugim sposobem naprawy DNA jest naprawa przez wycięcie nukleotydów (*nucleotide excision repair* – NER), w przypadku której białko

rozpoznające i wiążące uszkodzony fragment DNA nie jest aktywne katalitycznie, ale posiada zdolność do rekrutacji innych białek odpowiedzialnych za naprawę uszkodzenia. Oba te mechanizmy angażują jony cynku w postaci białek zawierających palce cynkowe lub protein związanych z cynkiem. Godnym uwagi białkiem tego typu jest biorąca udział w procesach BER endonukleaza IV należąca do endonuleaz AP, która w swoim centrum aktywnym zawiera trzy jony cynku związane z łańcuchami bocznymi białka, biorące bezpośredni udział w rozszczepianiu wiązania fosfodiesterowego. Warto nadmienić, że najważniejsze białko biorące udział w procesach NER, czyli ludzkie białko skóry pergaminowej grupy A (*human xeroderma pigmentosum group A C4-type zinc-finger protein* – XPA), również zawiera palce cynkowe. XPA nie posiada aktywności katalitycznej, ale jego fragment zawierający palce cynkowe odgrywa kluczową rolę w rozpoznawaniu i wiązaniu jednoniciowych rejonów DNA, które uległy zniszczeniu w wyniku oddziaływania czynników patologicznych destabilizujących helisę DNA. Do funkcji XPA należy również sprowadzanie w uszkodzony rejon białek naprawczych, m.in. replikacyjnego białka A (RPA) [16,17].

Cynk i apoptoza

Apoptoza jest ważną formą unicestwienia komórki, wiążącą się z uruchomieniem biochemicznych ścieżek sygnałowych prowadzących do kondensacji materiału jądrowego i wakuolizacji cytoplazmy. Podlegają jej komórki zmutowane lub uszkodzone w wyniku działania czynników toksycznych. Dokładne mechanizmy tego zjawiska nie są znane, jednak uważa się, że jego ważnymi induktorami są zniszczenie DNA oraz aktywacja genu p53. Udowodniono, że cynk jest zaangażowany w oba te procesy. Liczne badania wykazały, że niedobór cynku znacznie zwiększa ryzyko apoptozy komórki. Dzieje się to za sprawą aktywacji szeregu apoptozo-specyficznych proteaz (kaspaz), które posiadają zdolność indukowania endonukleaz odpowiedzialnych za rozkład DNA. Natomiast suplementacja cynku może chronić przed destrukcją komórki przez czynniki szkodliwe. Należy również podkreślić, że znacznie zwiększone zewnątrzkomórkowe stężenie cynku ma właściwości cytotoksyczne. Jeśli przekroczy ono pojemność systemu regulującego jego poziom, może dojść do przelomu w transporcie jonów cynku do komórki, co w konsekwencji prowadzi do wzrostu ich stężenia wewnątrzkomórkowego i indukuje apoptozę [2,5,16].

Cynk jako przeciwutleniacz

Wolne rodniki to molekuly zawierające co najmniej jeden niesparowany elektron, degradujące DNA i błony komórkowe, będące przyczyną starzenia się organizmu.



Naturalnymi inhibitorami wolnych rodników są przeciwutleniacze (antyoksydanty), do których można zaliczyć również cynk. Cynk może wywierać bezpośrednio i pośrednio działanie antyoksydacyjne na drodze różnych mechanizmów. Jednym z nich jest wchodzenie w miejsca wiązania żelaza lub miedzi w lipidach, białkach i DNA. Miedź i żelazo to aktywne metale, które uczestniczą w generowaniu wolnych rodników, m.in. mogą katalizować powstawanie wysoce reaktywnych rodników hydroksylowych w reakcji Habera-Wiessa. Cynk konkuruje o miejsca wiązania z tymi pierwiastkami i uniemożliwia powstawanie wolnych rodników. Cynk jest również ważnym antyoksydantem, który chroni błony przed utlenianiem. Mechanizm tego działania polega na preferencyjnym wiązaniu się cynku z ujemnie naładowanymi fosfolipidami błon, co zapobiega wiązaniu aktywnych metali (miedź, żelazo) i tym samym blokuje inicjację lub propagację utleniania lipidów. Z antyoksydacyjnym działaniem cynku wiąże się także jego udział w budowie dysmutazy ponadtlenkowej. Dysmutaza ponadtlenkowa Cu-Zn (SOD) odpowiada za neutralizację rodnika ponadtlenkowego. W wyniku tej reakcji powstaje cząsteczka tlenu i nadtlenu wodoru usuwane następnie przez katalazę. Działanie antyoksydacyjne cynku związane jest również z jego wpływem na indukcję metalotionein w organizmie. Główną funkcją metalotionein jest detoksykacja metali ciężkich oraz utrzymanie homeostazy mikroelementów, ale pełnią one także ważną rolę w neutralizacji egzogennych związków, np. metalotioneina cynkowa reaguje z anionorodnikiem ponadtlenkowym i rodnikiem wodorotlenowym [13,18].

Szczególną rolę cynku w stabilizowaniu DNA tłumaczy się tym, że rezyduje on w jądrze komórkowym znacznie dłużej niż w innych kompartmentach. W miarę wzrostu jego stężenia zwiększa się ilość uwolnionego z nukleoprotein żelaza, co zmniejsza ryzyko wystąpienia uszkodzeń DNA spowodowanych działalnością wolnych rodników. Ciekawym rozszerzeniem tej kwestii jest teoria, że rakotwórczość niektórych metali wynika z wyparcia cynku z palców cynkowych czynników transkrypcyjnych i uwolnienia wolnych rodników, które ulegają reakcji z DNA [5,16].

Najnowsze badania wskazują na związek między patogenezą cukrzycy typu II a właściwościami antyoksydacyjnymi cynku. Uważa się, że cynk, jako silny przeciwutleniacz, może zapobiegać chronicznej hiperglikemii wywołanej nadprodukcją wolnych rodników. Eksperymenty na zwierzętach dowiodły, że obecność cynku reguluje glikemię, zwiększa wrażliwość komórek na insulinę, a także pobudza aktywność dysmutazy ponadtlenkowej i syntezę glutationu [11].

Cynk i układ immunologiczny

Cynk jest niezbędny do rozwoju układu immunologicznego zwierząt, co odkryto już w 1934 r. Dowiedziano, że niedobór tego pierwiastka powoduje atrofie tkanki limfatycznej oraz upośledza mechanizmy pierwotnej i wtórnej odpowiedzi immunologicznej u myszy, a także predysponuje do wystąpienia nabytego niedoboru odporności i zwiększa ryzyko zapadalności na infekcje oportunistyczne. Aby zbadać wpływ cynku na układ immunologiczny człowieka, przeprowadzono eksperyment, który polegał na podawaniu ochotnikom posiłków na bazie białka sojowego, pokrywających jedynie 25–40% dziennego zapotrzebowania na cynk. Po upływie wyznaczonego czasu uczestnikom badania suplementowano cynk, przy dalszym stosowaniu diety sojowej przez kolejne 12 tygodni. Następnie z krwi ochotników wyizolowano limfocyty, granulocyty i płytki krwi. Badania wykazały, że zawartość cynku w płytkach krwi zmniejszyła się w ciągu miesiąca, a w limfocytach i granulocytach po upływie dwóch miesięcy. Największy spadek stężenia pierwiastka w tych komórkach przypadł na szósty miesiąc stosowania diety sojowej. W eksperymencie analizowano również rolę tymuliny – hormonu wydzielanego przez grasicę, który wymaga obecności cynku do prawidłowego działania. Tymulina wiąże się ze specyficznymi receptorami na powierzchni limfocytów T, stymuluje ich aktywność cytotoksyczną oraz produkcję interleukiny IL-2. W wyniku badań stwierdzono, że niedobór cynku nie wywołuje spadku produkcji tymuliny, uniemożliwia natomiast jej aktywację. Niedobór cynku wywołany powyższym eksperymentem spowodował także zmniejszenie ilości komórek CD73+, które są prekursorami limfocytów T cytotoksycznych oraz zachwianie równowagi pomiędzy funkcjami limfocytów T pomocniczych (Th1 i Th2). Komórki Th1 wydzielają IL-2, IFN- γ i TNF- β (wspierają odpowiedź komórkową), podczas gdy Th2 produkują IL-4, IL-6 oraz IL-10 (odpowiedź humoralna). Badania udowodniły, że niedobór cynku znacznie silniej wpływa na funkcje komórek Th1, głównie hamując wydzielanie IFN- γ , natomiast nie oddziałuje na stężenia produktów komórek Th2. Ponadto stwierdzono zmniejszoną aktywność komórek NK (*natural killer*). Wyniki innych badań udowodniły, że cynk jest zaangażowany w uruchamianie odpowiedzi immunologicznej za pośrednictwem mastocytów. Obecne w tych komórkach struktury wiążące jony cynku powodują uwalnianie histaminy, produkcję cytokin i uwalnianie innych mediatorów stanu zapalnego. Niedobór tego pierwiastka powoduje zahamowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę chemokin, np. eotaksyny – naj-



silniejszej z nich, która bierze udział w patogenezie alergii [4,19,20].

Cynk i sygnalizacja komórkowa

W świetle ostatnich badań coraz częściej podkreśla się rolę cynku w przekazywaniu sygnałów. Może on spełniać tę funkcję w dwojaki sposób. Po pierwsze wykazuje właściwości neurotransmitera – przekaźnika pierwszego rzędu w komunikacji międzykomórkowej. Wysokie stężenia pierwiastka wykryto wewnątrz pęcherzyków synaptycznych, z których może być uwalniany wraz z glutaminianem. Z przeprowadzonych techniką mikrofluorescencji eksperymentów wynika, że cynk jest wydzielany w obrębie włókien nerwowych hipokampu na drodze presynaptycznie stymulowanej egzocytozy. Następnie przedostaje się do cytoplazmy otaczających komórek poprzez bramkowane cynkiem kanały zlokalizowane w błonie komórkowej i oddziałuje pobudzająco lub hamująco na odpowiednie receptory. Jednakże cynk nie wpływa jedynie na bieżącą odpowiedź komórkową. Jego uwolnienie i osiągnięcie odpowiedniego stężenia w przestrzeni synaptycznej uruchamia mechanizm wychwytu zwrotnego, co zapobiega nadmiernemu wydzieleniu, podobnie jak w przypadku klasycznych neuroprzekaźników. Z tego powodu cynk jest uznawany za ważny regulator transmisji synaptycznej, zapewniający jej plastyczność i prawidłowe funkcjonowanie. Z drugiej strony cynk uważa się za wewnątrzcząsteczkową cząsteczkę sygnałową – przekaźnik drugiego rzędu, podobnie jak cAMP, cGMP, NO, ROS i inne mediatory. Posiada zdolność oddziaływania na inne przekaźniki, na aktywność kanałów jonowych, np. ATP-wrażliwych kanałów potasowych oraz aktywowanych wapniem kanałów potasowych o dużej przewodności. Zgodnie z powyższą teorią, wewnątrzkomórkowa aktywność cynku jest wynikiem zewnątrzkomórkowej stymulacji przez cytokiny lub czynniki wzrostu, które powodują zmianę stężenia cynku we wnętrzu komórki. Podkreśla się również, że zjawisko to może wynikać ze zmian w transkrypcji metalotioneiny i białek transportowych dla cynku [4,21].

Wpływ cynku na hemostazę

Badania naukowe oraz obserwacje kliniczne dowodzą, że cynk bierze udział w regulacji krzepnięcia krwi poprzez wpływ na wiele składowych tego procesu. Stwierdzono, że trombocyty gromadzą spore ilości jonów cynku, dzięki czemu osiąga on w ich wnętrzu stężenie kilkadziesiąt razy wyższe niż w osoczu. Stymulacja płytek w czasie krwawienia powoduje uwolnienie pierwiastka i prowadzi do znacznego wzrostu jego poziomu w miejscu uszkodzenia naczynia krwionośnego. Uwolniony cynk wiąże się odwracalnie do specyficznych miejsc w obrębie czynnika XII (Hage-

mana), powodując jego przekształcenie do czynnika XIIa oraz transformację plazminogenu w plazminę. Innym czynnikiem krzepnięcia, którego aktywność wiąże się z obecnością cynku, jest czynnik VII (prokonwertyna). W tym przypadku cynk odgrywa rolę inhibitora, działając antagonistycznie do jonów wapnia, które aktywują kaskadę krzepnięcia krwi. Pobudza także wiązanie czynnika XI (Rosenthala) do powierzchni zaktywowanych płytek, co jest impulsem do przekształcenia protrombiny w trombinę, pod wpływem której dochodzi do aktywacji fibrynogenu. Wykazano, że obecność cynku intensyfikuje proces polimeryzacji fibryny, hamuje fibrylizę oraz neutralizuje właściwości przeciwkrzepliwie heparyny. Cynk jest związany także z transportem do wnętrza płytek krwi jonów wapnia, które inicjują proces krzepnięcia. Badania dowiodły, że niedobór cynku wpływa hamująco na zależną od wapnia kinazę białkową C (PKC), która jest enzymem niezbędnym do aktywacji trombocytów. Ważną rolą tego mikroelementu jest obecność palców cynkowych w strukturze protein odpowiedzialnych za wzrost megakariocytów i tworzenie płytek krwi. Ponadto cynk jako przeciwutleniacz oraz przez swój udział w budowie dysmutazy ponadtlenkowej, odpowiedzialnej za neutralizację rodnika ponadtlenkowego, bierze udział w dysmutacji tych rodników powstających w wyniku uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń krwionośnych [22,23].

Wpływ cynku na narząd wzroku

Mimo że większość cynku w organizmie związana jest w strukturze molekularnej wielu enzymów, to jednak istnieje pewna pula wolnych jonów Zn^{2+} znajdujących się w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Badania wykazały, że strukturą bogatą w cynk jest siatkówka oka ludzkiego. Jest on w niej równomiernie rozmieszczony, począwszy od nabłonka barwnikowego, aż do warstwy komórek zwojowych, jednak w zależności od warstwy siatkówki spełnia odmienne role. W warstwach występujących w części zewnętrznej (warstwy siatkowate) odpowiada za procesy nerwowe, prawdopodobnie jako neurotransmitter. W warstwach umiejscowionych w części wewnętrznej (warstwa jądrazasta i warstwa komórek zwojowych) jest związany z aparatem Golgiego i katalizuje reakcje przebiegające z udziałem metaloenzymów [24,25]. Aktywność cynku jest ściśle związana z funkcjonowaniem neuronów glutaminergicznych w siatkówce oka. W tym przypadku glutaminian jest neurotransmiterem, za pomocą którego komunikują się fotoreceptory warstwy zewnętrznej siatkówki i neurony warstwy wewnętrznej. Jednakże zwiększone stężenie toksycznego glutaminianu prowadzi do zmian morfologicznych i fizjologicznych komórek wzrokowych, łącznie z utratą wrażliwości na światło. Istotną rolę odgrywa tutaj wydzielany jednocześnie cynk, który chroni ko-



mórki siatkówki przed szkodliwym działaniem aminokwasu, występującym w okresach długotrwałej ciemności. Podkreśla się również znaczenie cynku w przeciwdziałaniu schorzeniom narządu wzroku występującym w starszym wieku [24,25].

Cynk jako marker zaburzeń afektywnych

Hipotezy wskazujące na rolę cynku w etiologii depresji opierają się głównie na jego zdolności do modulowania aktywności neurotransmiterów pobudzających. Patofizjologia i objawy depresji są związane ze wzmożonym przekaznictwem glutaminergicznym za pośrednictwem receptorów N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA) oraz zaburzoną homeostazą między czynnikami pro- i antyapoptotycznymi. To właśnie receptory NMDA są punktem uchwytu dla działania cynku, który odgrywa rolę ich modulatora i inhibitora. Badania wskazują, że obszary mózgu, odznaczające się w przebiegu depresji zaburzeniami funkcjonalnymi i strukturalnymi (m.in. kora mózgu i hipokamp), są bogate w neurony glutaminergiczne, a obecne tam receptory NMDA są szczególnie wrażliwe na hamujące działanie cynku. Pierwiastek ten stanowi także istotny element mechanizmów antyoksydacyjnych, zapewniających integralność bariery krew-mózg i chroniących przed szkodliwymi efektami stresu oksydacyjnego. Często jednak aktywność przeciwdepresyjna cynku jest ograniczona, a to za sprawą występujących w przebiegu tej choroby niedoborów tego pierwiastka. Mogą one wynikać z braków żywieniowych, spowodowanych utratą apetytu lub nadmiernym wydzielaniem kortyzolu. Jednak za najbardziej prawdopodobną przyczynę niedoboru cynku we krwi w przebiegu depresji uważa się jego zaangażowanie w procesy zapalne i ochronę antyoksydacyjną. Może się do tego przyczyniać również zmniejszenie ilości transporterów cynkowych i zwiększenie jego wykorzystania w syntezie metalotioneiny w hepatocytach. Podkreśla się jednak, że niedobór cynku jest w tym przypadku efektem zaburzeń afektywnych, a nie ich przyczyną [26,27,28,29].

Wpływ cynku na spermatogenezę

Powiązanie niedoboru cynku z rozwojem hipogonadyzmu stało się ważnym krokiem w zrozumieniu znaczenia tego pierwiastka dla prawidłowego rozwoju płciowego. Dowiedziano wówczas, że zarówno rozwój jąder, jak i ich prawidłowa aktywność w zakresie steroidogenezy są procesami wrażliwymi na wahania poziomu cynku. Niedobór cynku w dzieci w okresie dojrzewania płciowego wpływa na skład kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych narządów rozrodczych oraz integralność plemników. Jest to związane z faktem, że niedobór cynku prowadzi do ograniczenia desaturacji kwasów tłuszczowych i związanego

z tym spadku zawartości kwasu dokozapentaenowego (DPA, 22:5 n-6), głównego kwasu w jądrach. Mimo że funkcja tego kwasu nie jest dokładnie znana, wyniki badań wskazują, że zmniejszenie jego zawartości może być jednym z mechanizmów zahamowania spermatogenezy lub zaniku jąder wywołanego niedoborem cynku. Dodatkowo wielonienasycone kwasy tłuszczowe są kwasami związanymi z błoną i nie wykorzystuje się ich jako substratów do wytwarzania energii, co powoduje, że niski poziom 22 : 5 n-6 może mieć wpływ na integralność błony zarówno jąder, jak i plemników [30]. W świetle najnowszych badań pierwiastek ten uznaje się za element niezbędny w procesie konserwacji komórek rozrodczych, istotny dla utrzymania spermatogenezy i zapewnienia prawidłowej ruchliwości plemników. Uważa się również, że cynk jako antyoksydant działa cytoprotekcyjnie, co można powiązać z jego obecnością w centrum aktywnym SOD. Pierwiastek ten wzmacnia także ekspresję białek z rodziny Bcl-2 hamujących procesy apoptozy, jednocześnie hamując wytwarzanie białek Bax działających antagonistycznie [31].

Objawy niedoboru cynku w organizmie

Istnienie niedoboru cynku oraz objawy mu towarzyszące odkryto w przypadkowy sposób. W połowie XX w. w jednym z irańskich szpitali prowadzono badania z udziałem młodych mężczyzn, u których stwierdzono opóźnienie rozwoju. Cierpieli oni jednocześnie na wiele dolegliwości towarzyszących, do których można zaliczyć: karłowatość, hipogonadyzm, anemię mikrocytarną, hepatosplenomegalię, szorstkość i suchość skóry, ospałość i geofagię. Badacze doszli do wniosku, że przyczyną anemii jest niedobór żelaza, więc u pacjentów wprowadzono zrównoważoną dietę bogatą w białko zwierzęce oraz suplementację żelazem. Po zakończeniu kuracji stan pacjentów uległ niespodziewanej poprawie. Zniknęła nie tylko anemia, ale także zmniejszyły się rozmiary wątroby i śledziony, doszło do rozrostu genitaliów, poprawy zdolności umysłowych oraz polepszyła się kondycja skóry i włosów. Zaskoczeni naukowcy doszli do wniosku, że wszystkie te zmiany nie mogły być jedynie zasługą żelaza. W toku poszukiwań przyczyn takiego stanu rzeczy zauważono, że stosowane suplementy zawierały pewne ilości cynku, a wdrożona dieta dostarczała również sporych ilości omawianego pierwiastka. W ten sposób stwierdzono, że dolegliwości, jakie towarzyszyły młodym mężczyznom, wynikały głównie z niedoboru cynku [19].

Deficyt cynku jest trudny do jednoznacznego stwierdzenia, ponieważ nie poznano jak dotąd wiarygodnych markerów jego występowania. W niektórych przypadkach pomocne okazuje się oznaczenie poziomu metalotioneiny, jednak jest to metoda o ograniczonej przydatności. Do wczesnych objawów niedoboru cynku



zalicza się utratę apetytu, ospałość, ale także nerwowość, drażliwość i niepokój. Osłabia się percepcja węchowa i smakowa, może dojść do osłabienia słuchu i wystąpienia szumów usznych. U mężczyzn dochodzi do zaburzenia funkcjonowania gonad, upośledzenia zarówno spermatogenezy, jak i syntezy hormonów steroidowych. Deficyt cynku jest również niebezpieczny dla dzieci, u których prowadzi do zwolnienia tempa wzrostu i dojrzewania. Dalsze objawy zależą od stopnia niedoboru i czasu trwania niedostatku pierwiastka. Obserwuje się obniżoną tolerancję alkoholu i glukozy, anemię, choroby jelit, biegunkę, złe gojenie ran, zapalenie skóry i utratę owłosienia. Niedostateczne spożycie cynku manifestuje się również rozwojem miażdżycy tętnic, co wynika ze zmniejszenia odporności komórek na uszkodzenia i osłabienia mechanizmów antyoksydacyjnych organizmu. Deficyt cynku wywiera także znamienne wpływy na funkcjonowanie układu immunologicznego. Dochodzi do dysfunkcji mechanizmów odpowiedzi humoralnej i komórkowej oraz wzrostu podatności na infekcje i parazyty. Od niedawna uważa się, że niedobór cynku przyczynia się do wystąpienia zaburzeń neurodegeneracyjnych, wynikających ze wzmożonej apoptozy neuronów, co skutkuje zmniejszeniem zdolności do uczenia się i zapamiętywania. Deficyt tego mikroelementu skutkuje także zachwianiem homeostazy innych pierwiastków, szczególnie magnezu, chromu i kadmu [32,33].

Brak cynku nie zawsze wynika z jego niedostatecznej podaży z pokarmem. Istnieje pojęcie wtórnego niedoboru tego pierwiastka, którego występowanie notuje się w przebiegu anemii sierpowatej, uzależnienia od narkotyków i leków, przy uszkodzeniach nerek i oparzeniach oraz w przypadku infekcji ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). Niedobór może wynikać również z jego nieprawidłowego wchłaniania, do którego mogą się przyczyniać: nadmierne spożywanie pokarmów wzbogaconych miedzią i żelazem oraz stosowanie leków ograniczających wydzielanie kwasu żołądkowego, który jest czynnikiem niezbędnym do wchłaniania cynku z pokarmu. Do wystąpienia deficytu tego pierwiastka prowadzi także dieta bogata w wapń i fosfor, błonnik i praśne, pełnoziarniste produkty, będące źródłem kwasu fitowego – heksafluorofosforanu inozytolu. Kwas fitowy obniża biodostępność wielu metali poprzez ich strukturalne wiązanie i uniemożliwienie wchłaniania, jednak największe powinowactwo wykazuje do cynku. Związek ten jest rozkładany przez fitazę – enzym obecny w otrębach ryżowych, zbożowych, jęczmieniu oraz w organizmach wielu bakterii i grzybów – a spożywanie produktów spulchnianych przy użyciu drożdży minimalizuje niedobór cynku wynikający z obecności fitynianów [34,35].

Niedobory cynku często obserwuje się u dzieci w wieku przedszkolnym, w rodzinach o niskim statusie materialnym, u pacjentów szpitali, alkoholików oraz ludzi w podeszłym wieku. Także sportowcy i wegeta-

rianie są zagrożeni niedoborem tego pierwiastka. Objawy deficytu cynku stwierdza się u osób niespożywających mięsa, które jest jego najlepszym źródłem, a jedzących oczyszczone produkty zbożowe oraz przetworzone dania błyskawiczne. Grupą szczególnie zagrożoną są kobiety w ciąży oraz matki karmiące. Niedostateczne ilości tego pierwiastka w diecie mogą przyczyniać się do występowania samoistnych poronień, zwolnienia tempa rozwoju płodu i obniżenia wagi noworodków. Dzieci cierpiące na deficyt cynku są często gorzej rozwinięte umysłowo i niższe, niż rówieśnicy spożywający prawidłowe ilości tego pierwiastka [33].

Zatrucie cynkiem

Mimo że cynk jest jednym z mikroelementów niezbędnych dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmu, to jego nadmiar może wywierać szkodliwe efekty. Jednak zatrucie tym pierwiastkiem występuje rzadko, ze względu na istnienie mechanizmów regulacyjnych w przewodzie pokarmowym. W literaturze można doszukać się kilku opisów przypadków zatrucia ostrego, wynikającego ze spożycia owoców i warzyw opryskiwanych preparatami cynku lub pokarmów i napojów przechowywanych w galwanizowanych pojemnikach. Do objawów zatrucia ostrego można zaliczyć zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu) oraz ospałość i zmęczenie. Na wystąpienie zatrucia przewlekłego narażeni są szczególnie pracownicy przemysłu wydobywczego i przetwórczego. Długotrwałe przebywanie w środowisku oparów tlenku i chlorku cynku, powstających w procesie wytapiania, odlewania czy spawania cynku i jego stopów, prowadzi do wystąpienia zespołu objawów potocznie nazywanych gorączką odlewników. Do objawów wczesnych zalicza się metaliczny smak w ustach oraz podrażnienie gardła. Następnie pojawiają się symptomy grypopodobne (gorączka, dreszcze, ból głowy, wzmożona potliwość i osłabienie) [5,8].

Długotrwałe przyjmowanie cynku w ilości przekraczającej 40 mg na dobę jest przyczyną występowania interakcji między cynkiem i innymi metalami, a to za sprawą powiązania jego dystrybucji z metalotioneinami, które wpływają także na homeostazę innych pierwiastków. Najistotniejsze jest zmniejszenie wchłaniania miedzi w wyniku nadpodaży cynku, co manifestuje się inhibicją aktywności SOD i ceruloplazminy (ferrooksydazy) – enzymów antyoksydacyjnych, których zdolności katalityczne uzależnione są od stężenia miedzi. Dochodzi również do obniżenia absorpcji żelaza i zwiększenia jego wydalania z organizmu, czego wynikiem może być zmniejszenie stężenia hemoglobiny, anemia syderoblastyczna, leukopenia, neutropenia i makrocytoza. Do symptomów nadmiaru cynku można zaliczyć także osłabienie aktywności układu im-



munologicznego. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że nadpodaż cynku wpływa niekorzystnie na spermatogenezę i utrudnia implantację zarodka. Długotrwałe spożywanie nadmiernych ilości cynku podnosi poziom cholesterolu w surowicy krwi oraz powoduje redukcję frakcji HDL i zwiększa ryzyko chorób serca. Znacznie mniej szkodliwy jest cynk pochodzenia roślinnego, który występuje w diecie bogatej w błonnik i fitiny. W tym przypadku za graniczną, bezpieczną ilość przyjmuje się dawkę 100 mg dziennie [8,36,37,38].

Zatrucie cynkiem może być także wynikiem stosowania produktów zawierających nanocząstki tlenku cynku (np. filtrów słonecznych czy zasypek dla dzieci). Wyniki dotychczasowych badań na zwierzętach wskazują na skłonność tych związków do kumulacji w płucach, nerkach, śledzionie i wątrobie. Przedostające się do krwiobiegu nanocząstki ulegają związaniu z białkami, co prowadzi do zmian w ich strukturze i funkcjonowaniu, a zmodyfikowane białka mogą zostać błędnie rozpoznane przez układ immunologiczny. Inne badania dowodzą, że nanocząstki mogą także oddziaływać na elementy morfotyczne krwi. Wykazano zmiany w strukturze i rozmiarze neutrofilii oraz zwiększoną adhezję monocytów do śródbłonka naczyń, co może przyczyniać się do rozwoju miażdżycy [39,40,41].

Suplementacja preparatami cynku

Suplementami diety nazywamy produkty, które stanowią źródło skoncentrowanych substancji odżywczych, przede wszystkim witamin i minerałów oraz innych substancji niezbędnych do fizjologicznego funkcjonowania organizmu. Pod tym pojęciem należy rozumieć środki, których celem jest uzupełnienie normalnej diety w brakujące substancje odżywcze, w odróżnieniu od produktów leczniczych, stosowanych w celu leczenia lub zapobiegania chorobom występującym u ludzi i zwierząt. Suplementy produkowane są w formie umożliwiającej ich dawkowanie (tabletki, kapsułki, proszek lub płyn). Środki tego typu wprowadzane do obrotu na terenie Unii Europejskiej muszą być zgodne z wymaganiami zawartymi w dyrektywie 2002/46/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 10 czerwca 2002 r., w sprawie zbliżenia ustawodawstw Państw Członkowskich odnoszących się do suplementów diety. Polskie przepisy dotyczące suplementów diety, do których należą Ustawa o bezpieczeństwie żywności i żywienia z dnia 25 sierpnia 2006 r., Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety z dnia 9 października 2007 r. oraz Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 23 grudnia 2014 r. w sprawie znakowania środków spożywczych, stanowią przeniesienie do ustawodawstwa krajowego po-

stanowień zawartych w powyższej dyrektywie [3,42,43,44,45].

Na zwiększenie zainteresowania suplementami diety ma wpływ rosnąca świadomość społeczna. Nie od dziś wiadomo, że spożywamy produkty niskiej jakości, wysoko przetworzone i pochodzące często z nieodpowiednio prowadzonych upraw. Chemiczne analizy żywności dowiodły, że wytwarzane dzisiaj produkty zawierają kilkadziesiąt procent mniej magnezu, miedzi czy żelaza. Starania producentów o korzystniejszy wygląd warzyw i ich szybszy wzrost powodują spadek ich wartości odżywczych. Zawierają one coraz mniej białka, wapnia, witaminy C, a nadmiernie eksploatowana gleba dostarcza roślinom mniej mikroelementów. Wszystkie te czynniki sprawiają, że nawet prawidłowo skomponowane i urozmaicone posiłki nie pokrywają deficytu niektórych składników odżywczych. W Polsce braki te dotyczą szczególnie jodu, magnezu, seleniu, fluoru, cynku, błonnika oraz okresowo witaminy C [3,46].

Ocenia się, że około 1/3 światowej populacji cierpi z powodu niedostatecznej podaży cynku w produktach spożywczych, co jest niebezpiecznym zjawiskiem, z uwagi na jego rolę w wielu procesach życiowych. Z tego względu na rynku pojawiło się bardzo wiele preparatów zawierających cynk, przeznaczonych do samodzielnego stosowania w celu eliminacji niedoborów. W myśl Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2007 r. suplementy diety mogą zawierać cynk w postaci octanu, L-askorbinianu, L-asparaginianu, diglicynianu, chlorku, cytrynianu, glukonianu, mleczanu, L-lizynianu, jabłczanu, siarczanu monol-metioniny, tlenku, węglanu, L-pidolanu, pikolinianu i siarczanu, natomiast RDA (zalecane dzienne spożycie) cynku ustalono na poziomie 10 mg [44]. W suplementach cynk występuje najczęściej w ilości 15–50 mg/kapsułkę/tabletkę, a preparaty wieloskładnikowe zawierają zwykle 10–15 mg cynku, rzadziej 2–20 mg. Cynk stanowi składnik preparatów witaminowo-mineralnych, wzmacniających odporność, przeciwnadciśnieniowych, poprawiających kondycję skóry, włosów i paznokci, usprawniających funkcjonowanie narządu wzroku oraz pomagających usunąć nieprzyjemny zapach z ust (prawdopodobnie cynk reaguje z lotnymi związkami siarki będącymi przyczyną nieświeżego oddechu) [3,46].

Schorzenia wynikające z niedoboru cynku, w przebiegu których pożądana jest suplementacja tego mikroelementu, mogą występować na wszystkich etapach życia ludzkiego. Pierwszą grupą, u której suplementacja cynku jest uzasadniona, są wcześniaki, w przypadku których przedwczesny poród przyczynia się do wystąpienia niedoboru cynku. Wywiera to niekorzystny efekt na procesy rozwoju mózgu i układu hormonalnego, co w rezultacie opóźnia wzrost dziecka. Badania na wcześniakach przeprowadzone w wielu krajach świata dowiodły, że doustna suplementacja pre-



paratami zawierającymi cynk w pierwszych miesiącach życia wywiera pozytywne efekty. Powoduje bowiem przyspieszenie wzrostu liniowego, zwiększenie ciężaru ciała, a także wzrost stężenia cynku i hemoglobiny we krwi. Autorzy badań sugerują, że w takim przypadku wskazane jest stosowanie cynku w dawce około 10 mg na dobę. Należy jednak zaznaczyć, że równolegle powinna być stosowana suplementacja innych minerałów (głównie miedzi i żelaza), gdyż zwiększona podaż cynku może prowadzić do ich niedoboru [47,48].

Kolejnym wskazaniem do wprowadzenia suplementacji cynku jest ostra biegunka występująca u noworodków, niemowląt i dzieci w wielu krajach rozwijających się. Dane statystyczne wskazują, że jest ona przyczyną ok. 2 mln zgonów rocznie w tej grupie wiekowej. Wyniki zakrojonych na szeroką skalę badań pokazują, że podawanie dzieciom preparatów cynku w dawce 10–20 mg na dobę przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania epizodów ostrej biegunki, skrócenia czasu ich trwania, zmniejszenia częstotliwości oddawania stolca, co w efekcie obniża ryzyko odwodnienia organizmu. Dodatkowo przyczynia się do redukcji ryzyka wystąpienia infekcji układu oddechowego i przyspieszenia wzrostu niedożywionych dzieci. Wynikiem wszystkich wyżej wymienionych efektów jest skrócenie czasu hospitalizacji i zmniejszenie śmiertelności w przebiegu ostrego biegunek [49,50,51].

Istotne są również korzyści płynące z suplementacji cynku u dzieci w wieku szkolnym. Wynikają one z wagi tego mikroelementu w procesach formowania i migracji komórek nerwowych oraz dla samego neuroprzekaznictwa. Niedobór cynku staje się poważnym problemem, prowadzi bowiem do zaburzeń w zachowaniu, aktywności psychicznej i skupianiu uwagi. Badania przeprowadzone przez de Moura i wsp. [52] wykazały, że podawanie dzieciom szkolnym preparatów zawierających cynk w dawce 5 mg na dzień wpływa pozytywnie na rozwój psychiczny i psychomotoryczny. Opierając się na skali słownej

i bezsłownej testu inteligencji, skonstruowanego przez Davida Wechslera stwierdzono, że zwiększone stężenie cynku w organizmie rozwija zdolności dzieci do nauki, rozumienia, zauważania błędów, planowania, analizy wzrokowej, abstrakcyjnego rozwiązywania problemów oraz poprawia pamięć długotrwałą [52].

W grupie osób dorosłych suplementacja diety preparatami cynku przynosi korzyści w przebiegu wielu schorzeń. Stosowanie jej łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi powoduje poprawę nastroju i zmniejsza częstotliwość występowania zaburzeń depresyjnych. W związku z tym, że wraz z wiekiem zmniejsza się wchłanianie cynku w układzie pokarmowym, zaleca się stosowanie preparatów zawierających ten mikroelement osobom w starszym wieku. Badania wykazały, że uzupełnienie niedoboru cynku u seniorów poprawia ich zdolności kojarzenia oraz zmniejsza objawy demencji. Wpływa także pozytywnie na regulację glikemii u osób w podeszłym wieku cierpiących na cukrzycę. Istotne jest jednak, aby przy ustalaniu planu suplementacji uwzględnić genetyczny polimorfizm zapotrzebowania organizmu na ten pierwiastek [53,54].

PODSUMOWANIE

Podsumowując należy stwierdzić, że suplementacja diety preparatami cynku w wielu przypadkach jest niezbędna. Jednak aktualna sytuacja, kiedy konsument atakowany reklamami suplementów diety decyduje się samodzielnie na ich stosowanie, może doprowadzić do ich nadużywania oraz występowania działań niepożądanych, w tym także interakcji z innymi stosowanymi preparatami i żywnością. Istotna w tym miejscu wydaje się rola farmaceuty, który powinien ułatwić pacjentowi wybór odpowiedniego suplementu diety oraz przekazać rzetelną i jasną informację dotyczącą wybranego preparatu, w szczególności gdy suplementacja dotyczy dzieci, kobiet w ciąży i karmiących.

PIŚMIENNICTWO

1. Scherz H., Kirchoff E. Trace elements in foods: Zinc contents of raw foods – A comparison of data originating from different geographical regions of the world. *J. Food Compos. Anal.* 2006; 19(5): 420–433.
2. Plum L.M., Rink L., Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2010; 7(4): 1342–1365.
3. Wawer I. Suplementy diety dla Ciebie. Wydawnictwo Wektor. Warszawa 2009.
4. Fukada T., Yamasaki S., Nishida K., Murakami M., Hirano T. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2011; 16(7): 1123–1134.
5. Stefanidou M., Maravelias C., Dona A., Spiliopoulou C. Zinc: a multi-purpose trace element. *Arch. Toxicol.* 2006; 80(1): 1–9.
6. Fraga C.G. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Mol. Aspects Med.* 2005; 26(4–5): 235–244.
7. Jarosz M. Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja. Instytut Żywności i Żywienia. Warszawa 2012.
8. U.S. Environmental Protection Agency. Toxicological review of zinc and compounds. 2005. <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/0426tr.pdf> [dostęp 30.01.2016].
9. Sandstead H.H., Freeland-Graves J.H. Dietary phytate, zinc and hidden zinc deficiency. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2014; 28: 414–417.
10. Kruse-Jarres J.D. Pathogenesis and symptoms of zinc deficiency. *Am. Clin. Lab.* 2001; 20(3): 17–22.
11. Geiser J., De Lisle R.C., Andrews G.K. The zinc transporter Zip5 (Slc39a5) regulates intestinal zinc excretion and protects the pancreas against zinc toxicity. *PLoS One* 2013; 8(11): e82149.
12. Sakulsak N. Metallothionein: an overview on its metal homeostatic regulation in mammals. *Int. J. Morphol.* 2012; 30(3): 1007–1012.
13. Ruttkay-Nedecky B., Nejdil L., Gumulec J., Zitka O., Masarik M., Eckschlager T., Stiborova M., Adam V., Kizek R. The role of metallothionein in oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14(3): 6044–6066.
14. Coleman J.E. Zinc enzymes. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1998; 2(2): 222–234.



15. Cruz K.J.C., Oliveira A.R.S., Marreiro D.N. Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. *World J. Diabetes* 2015; 6(2): 333–337.
16. Dreosti I.E. Zinc and the gene. *Mutat. Res.* 2001; 475(1–2): 161–167.
17. Urnov F.D., Rebar E.J., Holmes M.C., Zhang H.S., Gregory P.D. Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nat. Rev. Genet.* 2010; 11(9): 636–646.
18. Powell S.R. The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.* 2000; 130(5S Suppl): 1447S–1454S.
19. Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2009; 12(6): 646–652.
20. Rink L., Haase H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol.* 2007; 28(1): 1–4.
21. Myers S.A. Zinc transporters and zinc signaling: new insights into their role in type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 167503, doi: 10.1155/2015/167503.
22. Tubek S., Grzanka P., Tubek I. Role of zinc in hemostasis: a review. *Biol. Trace Elem. Res.* 2008; 121(1): 1–8.
23. Vu T.T., Fredenburgh J.C., Weitz J.I. Zinc: an important cofactor in haemostasis and thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2013; 109(3): 421–430.
24. Grahn B.H., Paterson P.G., Gottschall-Pass K.T., Zhang Z. Zinc and the eye. *J. Am. Coll. Nutr.* 2001; 20(Suppl 2): 106–118.
25. Ripps H., Chappell R.L. Review: Zinc's functional significance in the vertebrate retina. *Mol. Vis.* 2014; 20: 1067–1074.
26. Siwek M., Szewczyk B., Dudek D., Styczeń K., Sowa-Kućma M., Młyniec K., Siwek A., Witkowski L., Pochwat B., Nowak G. Zinc as a marker of affective disorders. *Pharmacol. Rep.* 2013; 65(6): 1512–1518.
27. Nowak G., Szewczyk B., Pilc A. Zinc and depression. An update. *Pharmacol. Rep.* 2005; 57(6): 713–718.
28. Tyszcza-Czochara M., Grzywacz A., Gdula-Argasińska J., Librowski T., Wiliński B., Opoka W. The role of zinc in the pathogenesis and treatment of central nervous system (CNS) diseases. Implications of zinc homeostasis for proper CNS function. *Acta Pol. Pharm.* 2014; 71(3): 369–377.
29. Swardfager W., Herrmann N., Mazereeuw G., Goldberger K., Harimoto T., Lanctôt K.L. Zinc in depression: A meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 2013; 74(12): 872–878.
30. Omu A.E., Al-Azemi M.K., Al-Maghrebi M., Mathew C.T., Omu F.E., Kehinde E.O., Anim J.T., Oriowo M.A., Memon A. Molecular basis for the effects of zinc deficiency on spermatogenesis: An experimental study in the Sprague-dawley rat model. *Indian J. Urol.* 2015; 31(1): 57–64.
31. Merrells K.J., Blewett H., Jamieson J.A., Taylor C.G., Suh M. Relationship between abnormal sperm morphology induced by dietary zinc deficiency and lipid composition in testes of growing rats. *Br. J. Nutr.* 2009; 102: 226–232.
32. Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. *JMAJ* 2004; 47(8): 359–364.
33. Chaffee B.W., King J.C. Effect of zinc supplementation on pregnancy and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012; 26(Suppl. 1): 118–137.
34. Cabrera A.J.R. Zinc, aging, and immunosenescence: an overview. *Pathobiol. Aging Age Relat. Dis.* 2015; 5: 25592, doi: 10.3402/pba.v5.25592.
35. Oberleas D., Harland B.F. Treatment of zinc deficiency without zinc fortification. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 2008; 9(3): 192–196.
36. Solomons N.W. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J. Nutr.* 1986; 116(6): 927–935.
37. Cousins R.J. Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2010; 80(4–5): 243–248.
38. Duncan A., Yacoubian C., Watson N., Morrison I. The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. *J. Clin. Pathol.* 2015; 68(9): 723–725.
39. Choi S.J., Choy J.H. Biokinetics of zinc oxide nanoparticles: toxicokinetics, biological fates, and protein interaction. *Int. J. Nanomedicine* 2014; 9(Suppl 2): 261–269.
40. Baek M., Chung H.E., Yu J., Lee J.A., Kim T.H., Oh J.M., Lee W.J., Paek S.M., Lee J.K., Jeong J., Choy J.H., Choi S.J. Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of zinc oxide nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine* 2012; 7: 3081–3097.
41. Suzuki Y., Tada-Oikawa S., Ichihara G., Yabata M., Izuoka K., Suzuki M., Sakai K., Ichihara S. Zinc oxide nanoparticles induce migration and adhesion of monocytes to endothelial cells and accelerate foam cell formation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2014; 278(1): 16–25.
42. Gęsiak K., Kondrat M., Stefańczyk-Kaczmarzyk J. Prawo suplementów diety. Wolters Kluwer SA. Warszawa 2012, 11–16.
43. Ustawa z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia. Dz.U. 2015, poz. 594.
44. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2007 r. w sprawie składu oraz oznakowania suplementów diety z późn. zm. Dz.U. 2014, poz. 453.
45. Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 23 grudnia 2014 r. w sprawie znakowania poszczególnych rodzajów środków spożywczych. Dz.U. 2015, poz. 29.
46. Jarosz M. Suplementy diety a zdrowie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
47. Islam M.N., Chowdhury M.A., Siddika M., Qurishi S.B., Bhuiyan M.K., Hoque M.M., Akhter S. Effect of oral zinc supplementation on the growth of preterm infants. *Indian. Pediatrics* 2010; 47(10): 845–849.
48. Abrams S.A. Zinc for preterm infants: Who needs it and how much is needed? *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 98(6): 1373–1374.
49. Liberato S.C., Singh G., Mulholland K. Zinc supplementation in young children: A review of the literature focusing on diarrhoea prevention and treatment. *Clin. Nutr.* 2015; 34(2): 181–188.
50. Lazznerini M., Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 6: CD005436.
51. Lamberti L.M., Walker C.L., Chan K.Y., Jian W.Y., Black R.E. Oral zinc supplementation for the treatment of acute diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2013; 5(11): 4715–4740.
52. de Moura J.E., de Moura E.N., Alves C.X., Vale S.H., Dantas M.M., Silva Ade A., Almeida Md., Leite L.D., Brandão-Neto J. Oral zinc supplementation may improve cognitive function in schoolchildren. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013; 155(1): 23–28.
53. Ranjbar E., Kasaei M.S., Mohammad-Shirazi M., Nasrollahzadeh J., Rashidkhani B., Shams J., Mostafavi S.A., Mohammadi M.R. Effects of zinc supplementation in patients with major depression: A randomized clinical trial. *Iran J. Psychiatry* 2013; 8(2): 73–79.
54. Nuttall J.R., Oteiza P.I. Zinc and the aging brain. *Genes Nutr.* 2014; 9(1): 379.