Využití zinku v dermatologii u vybraných indikací

PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D.[1]*, PharmDr. Martina Nováková[1,2]*
[1]Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno
[2]Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno
*obě autorky přispěly stejným dílem

Zinek představuje esenciální mikroelement s pluripotentními biologickými účinky. Vzhledem k faktu, že náš organismus nedisponuje speciálním depem udržujícím zinek v dostatečném množství, podléhá velkému metabolickému obratu, a proto je nutný jeho přiměřený denní příjem pro rozvinutí a udržení všech jeho biologických účinků. Zinek v dermatologii zaujímá významné místo, což vyplývá z klinické praxe dermatologů i z dostupných odborných informací. K pozitivním zkušenostem při jeho podání v perorální i topické podobě dochází jak v případě dermatologických infekcí, tak u zánětlivých dermatóz typu acne vulgaris, také u atopické dermatitidy a psoriázy a při poruchách vlasů a sliznic vlasů a sliznic, jako je např. alopecie.

Klíčová slova: zinek, suplementace zinku, kožní nemoci.

Use of zinc in dermatology in selected indications

Zinc is an essential microelement with pluripotent biological effects. Due to the fact that our body does not have a special depot that keeps zinc in sufficient quantities, it is subject to a large metabolic turnover, and therefore an adequate daily intake of it is necessary to develop and maintain all its biological effects. Zinc has an important place in dermatology, which results from the clinical practice of dermatologists and available professional information. Positive experiences with the administration of zinc in oral and topical form occur both in the case of dermatological infections and in inflammatory dermatoses such as acne vulgaris, also in atopic dermatitis and psoriasis and in hair and mucous membrane disorders such as alopecia.

Key words: zinc, zinc supplementation, dermatological diseases.

Úvod

Zinek (Zn) patří k esenciálním stopovým prvkům a jeho role je při fungování lidského těla nezastupitelná. Zn je po železe druhým nejhojnějším stopovým prvkem v lidském těle, je součástí enzymů, signalizačních molekul a transkripčních faktorů. Vykazuje komplexní imunomodulační účinky a hraje důležitou roli v ovlivnění jak nespecifické, tak i specifické imunity. Podílí se na integritě epiteliálních bariér, ovlivňuje proliferaci, diferenciaci a maturaci leukocytů a lymfocytů, stimuluje tvorbu interferonu α a příznivě moduluje zánětlivou odpověď. Zároveň se podílí na udržování kožní integrity a zasahuje také do procesu hojení ran. Těžký nedostatek zinku je potom spojen s poruchou fungování imunitního systému, s kožními defekty a obtížemi při hojení ran. Dochází ke zpomalení růstu, opožděné pubertě, průjmu, alopecii, glositidě a dystrofii nehtů (1, 2).

Pro metabolické potřeby, imunitní systém, růst a opravu tkání je nutný nepřetržitý externí přísun zinku, neboť neexistuje jeho stálá zásoba v organismu. Doporučená denní dávka zinku pro průměrného dospělého muže je 11 mg, u žen je to pak 8–12 mg/den, kdy k vyšší potřebě dochází v období těhotenství a kojení. Přirozeným zdrojem zinku jsou živočišné potraviny jako maso, vejce, ryby a ústřice. Z luštěnin a obilovin se vstřebává asi jen 20–40 % zinku, což je dáno zejména přítomností fytátů. Tato skutečnost je dávána do souvislosti s endemickým nedostatkem zinku v některých oblastech (Írán, Egypt, Turecko). Celosvětově pak nedostatkem zinku trpí asi 1/3 populace (3).

Zinek v dermatologii zaujímá významné místo, což vyplývá z klinické praxe dermatologů i z dostupných odborných informací. K pozitivním zkušenostem při podání zinku v perorální i topické podobě dochází jak v případě dermatologických infekcí, tak u zánětlivých dermatóz typu acne vulgaris, také u atopické dermatitidy a psoriázy a při poruchách vlasů a sliznic, jako je např. alopecie.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: PharmDr. Bc. Hana Kotolová, Ph.D., kotolovah@pharm.muni.cz
Ústav farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita Brno
Palackého třída 1 946/1, 612 00 Brno

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(1):33-40
Článek přijat redakcí: 29. 1. 2022
Článek přijat k publikaci: 21. 2. 2022

Cílem sdělení je zaměřit se na vybrané dermatologické indikace z pohledu aktuálních zjištění dostupných klinických dat.

Vrozený deficit zinku

Vrozené onemocnění *acrodermatitis enteropathica* se typicky objevuje již v dětském věku, zejména po ukončení kojení mateřským mlékem, které je schopno aktuální deficit určitým způsobem pokrýt. Vyvolávajícím faktorem je nízká koncentrace Zn, která je způsobena poruchou jeho střevní absorpce z potravy. Jedná se o vzácné dědičné autozomálně recesivní onemocnění, jehož dominantními klinickými projevy jsou akrální dermatitida, průjem a alopecie. Tyto klinické projevy je možno postihnout perorální suplementací zinku (4, 5).

Jedním z faktorů vzniku onemocnění popsaným Wangem et al. (2002) je mutace genu SLC39A4, který se nachází na chromozómu 8q24.3. Mutace narušují transmembránový protein nazývaný „hZUP4", který díky obsahu histidinu je schopen vázat Zn a přenášet ho přes epitelový povrch střeva (6).

K získaným deficitům zinku řadíme přechodný deficit u plně kojeného zejména nedonošeného dítěte, syndrom krátkého střeva a malabsorbční syndromy.

Terapeutický efekt zinku je v současnosti s úspěchem využíván i u jiných dermatóz, u kterých suplementace zinku vede k pozitivním terapeutickým efektům. Tyto strategie jsou v současnosti studovány a publikovány (7). Blíže v další části textu.

Infekční onemocnění kůže

Význam zinku v případě dermatologických infekčních onemocnění kůže je přisuzován jeho imunomodulační aktivitě u makrofágů a neutrofilůa schopnosti ovlivnit fagocytární aktivitu buněk a produkci cytokininů.

Bradavice virového původu

Bradavice patří mezi poměrně časté dermatologické infekce způsobené lidskými papilomaviry, kdy vedle antivirové terapie je možno použít řadu dalších terapeutických přístupů (kryoterapie, kyselina salicylová, laser, fotodynamická terapie aj.). V současnosti není dostupná terapie určená k prevenci recidivy.

Zinek je možno s výhodou použít jak v topické, tak orální podobě. Jako imunoterapie se nabízí zejména v případě časté recidivy onemocnění. Nejen že je zapojen jako esenciální stopový prvek ve fyziologických a patologických procesech, ale hraje významnou roli i v modulaci imunitní odpovědi proti virovým infekcím ovlivněním syntézy cytokinů (3, 8).

Perorální síran zinečnatý je hodnocen v klinických studiích oproti placebu, popř. oproti standardní terapii. V lokální terapii se uplatňují masti s oxidem zinečnatým nebo roztok síranu zinečnatého v různých koncentracích. Pozitivní výsledky ukazují prozatím provedené studie s 2 % intralezionálním síranem zinečnatým.

Novější screening těchto studií Song et al. (9) poukázal na protichůdné výsledky v rámci různých terapeutických přístupů. Monoterapie perorálním síranem zinečnatým byla hodnocena ve studiích u nepoddajných nereagujících bradavic, kdy téměř 90 % těchto studií vedla k statisticky významné účinnosti zinku při jeho suplementaci. Dle závěru tohoto screeningu jsou právě nižší koncentrace zinku spojeny s pacienty s mnohočetnými a nereagujícími bradavicemi, a proto jeho perorální suplementace by pro tuto diagnózu byla vhodnou terapeutickou možností.

Při kombinaci s dalšími standardními terapeutickým přístupy nevykazoval síran zinečnatý přesvědčivější terapeutický efekt. Konkrétně přidání síranu zinečnatého ke kryoterapii neprokázalo přínos v léčbě a v prevenci recidivy u pacientů s běžnými bradavicemi.

Dle výsledků některých klinických studií se jako slibné v terapii virových bradavic jeví intralezionální zinkové modality. Všechny zařazené studie vyhodnotily léčbu 2 % síranem zinečnatým v intralezionální formě jako statisticky významnou, na druhou stranu byly hodnoceny jako významné i související nežádoucí účinky, což by mohlo do budoucna omezit jeho aplikaci. Klinické studie jsou prozatím prováděny lokálně, zejména v oblasti Středního východu.

Místní použití zinku se dle screeningu jeví středně účinné s mírnými vedlejšími účinky. K prokázání topického efektu zinku je nutno ovšem předložit robustnější data. Ve studiích byla hodnocena mast s obsahem 20% oxidu zinečnatého oproti kombinaci 15% kyseliny salicylové a 15% kyseliny mléčné v masti. Mezi terapiemi nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

V topické formě byl použit také 10% síran zinečnatý oproti kontrolní skupině, které byla podávána destilovaná voda. Výsledky této terapie již byly statisticky významné. Stejně tak podání 10% oxidu zinečnatého v masti ve 4 týdenní terapii u běžných bradavic na rukou. I když jsou důkazy pro použití zinku v lokální formě zatím omezené, dle jejich závěrů je možno vidět slibný efekt a poukázat na střední účinnost (9).

Pityriasis versicolor

Pityriasys versicolor patří k běžným plísňovým onemocněním. Základem terapie jsou azolová antimykotika jako je itrakonazol a ketokonazol. K osvědčeným terapeutickým intervencím patří 1% pyrithion zinku, je využíván jeho protizánětlivý účinek a přímý cytotoxický efekt na *Pityrosporum ovale*. Terapeutickou alternativou je také síran zinečnatý v topické formě, který byl použit Sharquie et al. (2008) konkrétně v 15% koncentraci. Bylo pozorováno úplné klinické a mykologické vyléčení 30 pacientů po 3 týdnech léčby, k pozitivním efektu nedošlo u žádného pacienta s placebem (3, 10).

Další dermatologické diagnózy

Acne vulgaris

Acne vulgaris postihuje přibližně 9,4 % světové populace a patří tak k osmému nejčastějšímu onemocnění na světě. Vyskytuje se zejména u dospívajících teenagerů po pubertě, více bývají postiženi chlapci, u kterých se také objevují těžší formy onemocnění (11).

Toto chronické zánětlivé onemocnění postihuje pilosebaceózní jednotky kůže vyúsťující v zánětlivou nebo nezánětlivou formu postižení (12).

Patogeneze onemocnění je multifaktoriální. Dochází ke zvýšené produkci kožního mazu, aberantní keratinizaci pilosebaceózního vývodu, vlivu bakterií jako je *Cutibacterium acnes*, hormonálním vlivům a vlivu kožního mikrobiomu (13).

Standardem terapie jsou topické přípravky s obsahem antibiotik (erythromycin, minocyklin), antibakteriálních činidel (benzoylperoxid), retinoidů a isotretinoidů, komedolytik (kyselina salicylová), popř. se využívá účinku chemického peelingu. V případě závažnějších a rezistentních forem se přechází k systémové terapii, ke které patří perorální isotretinoin,

INZERCE

perorální antibiotika a hormonální mediátory jako spironolakton a perorální antikoncepce. Terapie je často spojena s nežádoucími účinky. Retinoidy v lokální formě vyvolávají suchost, olupování, erytém a podráždění, což může vést i k nonadherenci k léčbě a přetrvávání potíží. Perorální isotretinoin je spojen s teratogenními nežádoucími účinky vedoucími k defektu plodu. Problémem je i časté předepisování antibiotik z důvodu zvyšující se antibiotické rezistence. Hormonální léčba je pak spojena opět s defekty plodu a rizikem embolických příhod (14).

Zinek v současnosti patří k alternativním možnostem terapie. Přesný mechanismus jeho účinku nebyl prozatím přesně popsán. Diskutuje se protizánětlivá úloha zinku v patogenezi onemocnění na základě inhibice chemotaxe leukocytů, uvolňování lysozomálních enzymů a transformace lymfocytů. Zmiňovány jsou také bakteriostatický účinek vůči *Cutibacterium acnes*, inhibice vazoaktivních aminů a schopnost snížit produkci mazu (15, 16).

Dle nedávného systematického přehledu a metaanalýzy Yee et al. (16) je zapojení zinku u *acne vulgaris* zřejmé, neboť dle dostupných dat mají pacienti s akné oproti zdravým jedincům významně nižší sérovou koncentraci zinku (96,308 ± 4,053 µg/dl u akné a 102,442 ± 3,744 µg/dl u kontrol, průměrný rozdíl -12,292 µg/dl 95% CI -24,098 až -0,486, P = 0,041). U pacientů, kterým byl zinek podán, došlo ke statisticky významnému snížení počtu zánětlivých papul oproti pacientům bez léčby. Standardní střední rozdíl (SMD) v počtu aknózních papulí byl významný při 0,730 (95% CI 0,339–1,122, P < 0,005) ve prospěch zinku. Výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků jako je nevolnost, zvracení a bolesti břicha ve skupinách se zinkem oproti srovnávacím skupinám nebyl statisticky významný (23,8 % u zinku vs 14,2 % u komparátorů, OR 2,031, 95 % CI 0,732–5,634, P = 0,173). Zinek byl použit ve formě perorální, buď jako síran zinečnatý, nebo jako glukonát zinku, a nebo jako topická forma 5% síranu zinečnatého, oligasacharidového komplexu nebo jeho kombinace s chloroxylenolem nebo erythromycinem. Jako časté nežádoucí účinky u topického zinku se objevovaly suchost a vzplanutí akné.

I když závěry této metaanalýzy naznačují, že role zinku v terapii *acne vulgaris* je opodstatněná, i sami autoři uvádějí, že pro stanovení optimální hladiny zinku v séru bude nutný další výzkum, stejně tak ke stanovení délky a formy terapie a vůbec posouzení její účinnosti vůči jiné lokální a systémové terapii (16).

Psoriáza

Psoriasis vulgaris, známá také jako lupénka, náleží mezi chronická zánětlivá kožní onemocnění, celosvětová prevalence se pohybuje v rozmezí cca 1–5 %. Ve většině případů se manifestuje erytematózními plaky se silným šupinatěním na extenzorových plochách, trupu a pokožce hlavy způsobených rychlou proliferací epidermálních keratinocytů v bazální vrstvě epidermis (17, 18, 19).

Závažnost onemocnění je různá, plaky mohou postihnout až 10 % povrchu lidského těla. Až jedna třetina pacientů je postižena komplikacemi jako jsou psoriatická artritida. U postižených pacientů dochází k výraznému narušení kvality života z důvodu psychosociální zátěže, ke snížení fyzické aktivity, v souvislosti s onemocněním je dále pozorováno snížení kognitivních funkcí. Častými komorbitami jsou kardiometabolické komplikace, cévní mozková příhoda, metabolický syndrom, chronické onemocnění ledvin, gastrointestinální onemocnění, poruchy nálady a malignity, které mají souvislost se zvýšenou úmrtností těchto pacientů. Etiopatogeneze onemocnění není zcela objasněna, důležitou roli v patogenezi onemocnění sehrávají cytokiny jako je interleukin IL-17, IL-23 a tumor nekrotizující faktor-alfa (TNF-α), což psoriázu řadí mezi imunopatologická onemocnění (17).

Patofyziologie psoriázy je také spojena s abnormalitami v koncentracích zinku, specifický význam zinku nebyl prozatím objasněn. Zinek je znám svým zapojení v imunitních modulacích a u enzymatických procesů souvisejících s antioxidační aktivitou organismu.

Metaanalýza Lei et al. (20) hodnotící hladiny zinku v séru nepřináší jednoznačné výsledky. Autoři konstatují, že ve studiích byly pozorovány snížené hladiny zinku zejména v případech těžších forem psoriázy a u pacientů s delší dobou trvání této nemoci, nedochází tedy ke konzistenci výsledků univerzálně (20).

Nízké hladiny zinku v séru vedou ke snížení aktivity enzymů souvisejících s antioxidační aktivitou a k dysfunkci buněčné imunity. Pacienti s nízkou hladinou Zn v séru jsou náchylnější k virovým a bakteriálním infekcím, které mohou způsobit abnormální změny na kůži a spustit lupénku. Proto může být perorální suplementace Zn adjuvantní terapií psoriázy.

U některých pacientů s nízkou sérovou koncentrací Zn nedochází při jeho suplementaci suplementaci k významnému zlepšení. Proto někteří autoři jsou toho názoru, že chyba je na straně zinkových transportérů v kůži zajišťujících vstup zinku do buněk a výzkumný záměr by se proto měl ubírat tímto směrem. Sérové a epidermální koncentrace zinku spolu dost často totiž nekorelují (21).

Recidivující aftózní stomatitida

Aftózní stomatitida je poměrně časté postižení ústní sliznice objevující se přibližně u 10–25 % populace v recidivující formě (RAS).

Pro toto multifaktoriální chronické onemocnění je typický opakovaný výsev bolestivých erozí a ulcerací kruhového nebo oválného tvaru na sliznici dutiny ústní, které se mohou také ve zvýšené míře objevovat v souvislosti s některými systémovými onemocněními jako je Behcetův syndrom, celiakie, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida aj. (22).

Diagnóza je stanovena na základě anamnézy a klinickém vzhledu lézí. Terapie je symptomatická a není v současnosti plně uspokojivá, kdy je řešena bolestivost, popř. závažnost lézí a rychlost jejich hojení (kortikosteroidy, antibiotika, lokální analgetika a rostlinné produkty). Specifická terapie působící preventivně nebo snižující míru výskytu není známa. Znalost patofyziologie onemocnění na molekulární úrovni je proto cestou k vyšší úspěšnosti terapie, popř. předcházení lézí (1, 22).

Etiologie onemocnění ovšem není v současnosti uspokojivě objasněna. Dle dosavadních zjištění je incidence spojena s genetickou predispozicí a se změnami v imunopatologických reakcích, kdy byly objeveny změny v koncentraci proteinů podílejících se na zánětlivé odpovědi, resp. dochází ke změně v expresi genů je kódujících (22).

Některé studie uvádějí také abnormální hladiny IgG nebo IgE v séru s abnormálním procentem CD8 + T lymfocytů, což ukazuje na potenciální zapojení jak humorální, tak buněčné imunity, kdy obě mohou být syner-

gicky zapojeny do patogeneze onemocnění. Tyto důkazy naznačují, že by se v případě recidivující aftózní stomatitidy mohlo jednat o autoimunitní onemocnění (23).

Z vnějších faktorů jsou to pak vliv dietních opatření a nutričního deficitu. Vyšší incidence byla popsána při změně koncentrace některých vitamínů (kyselina listová, vitamin B12) a minerálů, kdy vedle železa byly popsány snížené sérové koncentrace také u zinku. Vliv samozřejmě může mít i geneticky podmíněná změna metabolismu těchto mikronutrientů.

Z dalších faktorů to je farmakoterapie imunosupresivy, enviromentální zátěž, přítomnost infekčních agens, hormonální změny, stres, traumata sliznice dutiny ústní, potravinové alergeny a mikrobiální dysbióza v oblasti sliznice dutiny ústní (22).

Vliv sérové koncentrace zinku na bariérovou a slizniční imunitu byl zkoumán v pilotní kontrolované studii Özler (2014), kdy se autor zaměřil na roli zinku u pacientů s RAS (25 pacientů/25 kontrolní skupina). Jako normální hladina zinku v séru byla považována koncentrace 95–130 µg/dl, kdy u 28 % pacientů s recidivující aftózní stomatitidou byly zjištěny hladiny zinku nižší než 95 µg/dl, v kontrolní skupině se jednalo o 4 % pacientů. Jelikož hladiny zinku v séru byly významně nižší u pacientů s recidivující aftózní stomatitidou, je možné usuzovat, že nedostatek zinku je možný potencionální etiologický faktor tohoto onemocnění. Možným limitem této studie je nízký počet zařazených pacientů (24).

Novější metanalýza Al-Maweri et al. (25) výsledky pilotu potvrzuje a doporučuje diagnostiku doplnit o stanovení hladin zinku, jelikož výsledky naznačují významnou souvislost mezi nízkými hladinami zinku v séru a výskytem RAS (25).

Vliv podání zinku u pacientů s RAS, u kterých byla snížená sérová koncentrace detekována, popsal Yıldırımyan et al. (26) v rámci retrospektivní studie. Byly posouzeny data pacientů s RAS, u kterých byl detekován nedostatek zinku, popř. nedostatek zinku v kombinaci se železem. Tříměsíční substituční terapie u 48 pacientů byla zakončena krevními testy. U pacientů správně užívajících substituční medikaci došlo k dosažení optimálních koncentrací minerálu v séru a neuvedli recidivu. Pacienti zůstali asymptomatičtí po dobu následujících 12 měsíců. Autoři doporučují vyšetřit možný deficit zinku v rámci diagnostického procesu, kdy zahájení substituční terapie by mohlo předejít mnohdy opakované terapii zacílené pouze na zmírnění symptomů onemocnění (26).

Výsledky této studie potvrzuje i recentně vydaný systematický přehled Halboub et al. (1), který hodnotil vliv podání zinku na prevenci a léčbu RAS v klinických studiích publikovaných do listopadu 2020. Pět ze sedmi zařazených studií, s délkou intervence od tří měsíců do jednoho roku, prokázalo významně lepší účinnost zinku při snižování míry recidivy RAS, dvě nezaznamenaly významné rozdíly ve srovnání s kontrolami. Čtyři za zařazených studií také hodnotily vliv podání zinku na bolestivost a velikost vředu, kdy tři studie poukázaly na nižší bolestivost a rychlejší dobu hojení při suplementaci zinkem, jedna studie významné rozdíly neprokázala.

Zároveň systematický přehled poukázal na velmi dobrý bezpečnostní profil zinku, kdy ze šesti studií vyplynulo, že podání zinku je bez jakýchkoliv vedlejších účinků. U poslední studie se objevovaly některé vedlejší účinky jako jsou břišní křeče a nauzea, zvracení a kožní citlivost.

Je nutno podotknout, že sami autoři hodnotí, že hlášená denní dávka suplemetace zinkem se v rámci zahrnutých studií lišila, a to v rozmezí 12–660 mg/den. Uvedené rozmezí dávek zinku je trochu zavádějící, neboť ve studiích nebylo specifikováno, zda dávky zinku byly uvedeny v elementární podobě, nebo se jednalo o sloučeniny zinku. Je známo, že různé zinečnaté sloučeniny obsahují různý obsah elementárního zinku. Zinek byl podáván buď jako síran zinečnatý, nebo glukonát zinečnatý *(např. 100 mg glukonátu zinečnatého obsahuje 14 mg elementárního zinku).* Lékovou formou byly kapsle, tablety nebo perorální tekutina.

Systematický přehled celkově hodnotí, že suplementace zinkem vykazuje pozitivní účinky při léčbě a prevenci RAS, při kontrole související bolesti a urychluje dobu hojení, přičemž je spojena s žádnými/minimálními vedlejšími účinky. Zároveň je zdůrazněno, že pro robustnější údaje je nutno zavést standardizované metodiky pro suplementaci RAS zinkem s určením adekvátního období sledování (1).

Atopická dermatitida

Atopická dermatitida (AD) se řadí mezi chronická zánětlivá dermatologická onemocnění postihující průměrně 10–20 % dětí a 2–10 % dospělých. Prevalence se v různých zemích liší (vzrůstající trend např. Chile, Keňa, Alžírsko), vyšší je u mladších věkových skupin (1–5 let, např. ve Švédsku až 20 %) a u ženského pohlaví. Globální prevalence se uvádí 2,79 % (27).

Atopická dermatitida se projevuje podrážděním pokožky a výrazným pruritem, které významně postihuje kvalitu života. Incidence v dětském věku je rizikovým faktorem pro rozvoj alergických onemocnění v dalších letech (potravinová alergie, astma a alergická rýma) (28).

Patogeneze onemocnění souvisí s narušenou bariérovou funkcí pokožky, imunologickými odchylkami a se změnami ve složení mikrobiomu kůže (kolonizace *Staphylococus aureus*).

Předpokládá se, že zinek jako složka matricových metaloproteináz má vliv na epidermální remodelaci a má pozitivní vliv na expresi proteinu filaggrinu nezbytného při tvorbě kožní bariéry.

V preklinických studiích se oxid zinečnatý v topické podobě osvědčil při aplikaci na poškozenou kůži, kdy došlo ke snížení prozánětlivých cytokininů (IL-1 a IL-6) a zvýšení protizánětlivých cytokinů (IL-10), navíc částice oxidu zinečnatého vykazují antimikrobiální aktivitu vůči *Staphylococus aureus*. Výživa s nízkým obsahem zinku se jeví také jako faktor vedoucí k příznakům podobným AD. Zejména se jedná o suchost kůže, svědění, zvýšení sérových IgE protilátek a zvýšený výskyt *Staphylococus aureus*, žírných a eozinofilních buněk v kůži (29, 30, 31, 32).

I když je pozitivní role zinku na kůži už v dnešní době považována za jednoznačnou, v případě atopické dermatitidy studie doposud přinášejí nejednoznačné výsledky. Snahu o konsensus v této problematice vidíme v systematickém přehledu a metaanalýze Gray et al. (2019). Autoři hodnotí koncentrace zinku v séru, vlasech, erytrocytech, v plazmě a leukocytech. Hladiny zinku v séru byly zhodnoceny významně nižší u účastníků s AD (SMD 0,66, 95% CI 0,21–1,10, P = 0,004). Ve studiích, které hodnotily koncentrace zinku ve vlasech byly hladinky zinku významně nižší u AD než u kontrol (SMD 0,95, 95% CI 0,38–1,52, P = 0,001).

Studie hodnotící medián sérových hladin zinku nezjistila žádný významný rozdíl mezi pacienty s AD a kontrolami (případy: medián 11,5 µmol/l; kontroly: medián = 11,5 µmol/l, P = 0,29). Ve studiích hodnotících průměrné hladiny zinku v erytrocytech byly hladiny zinku významně nižší u pacientů s AD než u kontrol (SMD 1,21, 95% CI 0,90–1,53, P < 0,001). Koncentrace zinku v plazmě i v leukocytech nevykazovaly statisticky významné rozdíly (P > 0,05).

Ve studiích hodnotících suplementaci zinkem došlo k protichůdným výsledkům (dvě zařazené klinické studie). Autory je hodnoceno, že limitem zjištění je nedostatek vysoce kvalitních studií (observačních i intervenčních) a vysoký stupeň heterogenity mezi zařazenými studiemi, což ztěžuje interpretaci výsledků. Tedy nelze vyvodit jasné závěry k postavení zinku v diagnóze a terapii nemoci.

Závěry naznačují, že AD je spojena s významně nižšími hladinami zinku v séru, ve vlasech a v erytrocytech, a pravděpodobnost AD se u osob s nedostatkem zinku zvyšuje. Při suplemetaci zinkem v jedné studii bylo prokázáno zlepšení v rozsahu a závažnosti AD, zatímco u druhé studie k významnému zlepšení u pacientů s AD nedošlo (33).

Seboroická dermatitida

Seboroická dermatitida (SD) je chronické zánětlivé nealergické kožní onemocnění s incidencí 3–5 %, charakterizované erytematózními, mastnými, žlutými šupinami, typicky se objevujícími v oblastech bohatých na maz, jako je obličej, čelo, vlasová část hlavy, hrudník a záda (34, 35).

Z etiopatogenetických faktorů je prozatím prokázán vliv androgenů a genetická predispozice ke zvýšené sekreci mazových žláz (seborea). Proto se kromě krátkého období v kojeneckém věku může objevovat od puberty, kdy mírně převažuje výskyt u mužské populace. Z dalších předpokládaných faktorů se jedná o porušení kyselého ochranného prostředí kůže, vliv složení mikrobiomu kůže, důležitá role je připisována kvasinkám *Malassezia sp.* vyskytujících se u SD ve zvýšené míře v oblasti mazových žláz (mikroorganismus závislý na lipidech). Z vnějších faktorů přispívá emoční stres, strava, životní styl a environmentální vlivy (34).

V rámci patogeneze onemocnění se uplatňujei deficit zinku. Zinek reguluje metabolismus proteinů, lipidů a nukleových kyselin, představuje kofaktor u metaloenzymů a transkripčních faktorů, reguluje replikaci buněk, imunitní aktivitu a hojení ran. Vykazuje také protizánětlivé účinky prostřednictvím inhibice exprese IL-6, TNF-α, oxidu dusnatého a integrinu a prostřednictvím toll-like receptorů produkcí keratinocytů. Zinek vykazuje také antiandrogenní aktivitu inhibicí 5α-reduktázy (přeměna testosteronu na dihydrotestosteron), což má za následek i potlačení mazové aktivity. Z tohoto důvodu je zde předpoklad, že pacienti s SD mohou mít nedostatek nebo nižší sérové/epidermální koncentrace zinku.

Prospektivní případová kontrolní studie Karabay et al. (2019) zjišťovala souvislost sérových koncentrací zinku s diagnózou SD. V rámci studie byly pozorovány statisticky nižší sérové koncentrace zinku u pacientů se SD oproti zdravým jedincům (79,16 +/- 12,17 vs. 84,88 +/- 13,59, P = 0,045). Studie neprokázala, že by zjištěné sérové hladiny zinku korelovaly se závažností onemocnění, ovšem limitem studie je nižší počet sledovaných subjektů s mírnou, maximálně se středně těžkou formu SD (35).

Zinek se již v dnešní době uplatňuje v rámci terapie seboroické dermatitidy v topické podobě ve formě pyrithionu zinku jako součást antiseboroických šampónů (34).

Pyrithion zinečnatý je pevný koordinační komplex, který díky nízké rozpustnosti ve vodě vykazuje omezenou schopnost permeace kůží (méně než 0,05 % počáteční dávky). Díky svým vlastnostem se ukládá na kůži zejména v oblastech bohatých na lipidy, jako je pokožka hlavy. Pyrithion zinečnatý vykazuje antifungální aktivitu vůči kvasinkám. Dochází ke třem hlavním popsaným efektům na kvasinky – zinek je zdrojem buněčného stresu, narušuje energetický metabolismus a zhoršuje schopnost asimilovat lipidové živiny pro růst. Pyrithion zinečnatý je tedy schopen svou protiplísňovou aktivitu realizovat vícero mechanismy, což se jeví jako vysvětlení toho, že rezistence plísní na pyrithion zinečnatý nebyla prozatím popsána (36).

Autoimunitní onemocnění kůže, vlasů a sliznic

Vitiligo

Vitiligo je popisováno jako získaná, idiopatická, depigmentační porucha kůže, jejíž prevalence se pohybuje v průměru od 0,1–2,1 % celosvětově. Klinicky se manifestuje bledými nebo mléčně bílými makulami nebo skvrnami, které vznikají v důsledku selektivní destrukce melanocytů (37).

Patofyziologie onemocnění není v současnosti plně objasněna. Hovoří se o faktorech genetických, autoimunitních procesech, infekčních faktorech a zapojení psychologických faktorů jako je stres a osobní charakteristiky pacientů (38).

Je známo, že díky zhoršené antioxidační funkci melanocytů dochází k poškození volnými epidermálními radikály. Proto se výzkum v této oblasti zaměřuje na sérové hladiny antioxidačních vitamínů a minerálů u pacientů s vitiligem, mezi sledované mikronutrienty patří i zinek. Dle metaanalýzy Huo et al. (2020) mohou zvýšené sérové hladiny selenu, a naopak snížené koncentrace zinku zvýšit riziko vitiliga. Preventivní účinek zinku v této indikaci ovšem vyžaduje další sledování (39).

Suplementace perorálním sulfátem zinečnatým, jako součást terapie u pacientů s vitiligem, v kombinaci s topickým kortikosteroidem oproti podání samotného topického kortikosteroidu je zdokumentováno v randomizované klinické studii Yaghoobi et al. (2011), kdy cílem bylo vyhodnotit účinnost doplňkového zinku v terapii vitiliga. Ve skupině se síranem zinečnatého došlo k mírnému zvýšení odpovědi na léčbu (24,7 % vs. 21,43 %), což nebylo vyhodnoceno jako statisticky významný rozdíl (P = 0,4). Limitem studie je nižší počet zařazených pacientů. Otázkou také zůstává adekvátní dávka síranu zinečnatého (38).

Alopecia areata

Autoimunitní onemocnění *alopecia areata* (AA) je zprostředkováno T-lymfocyty u geneticky predisponovaných jedinců. U pacientů dochází k potlačení nebo zastavení růstu vlasových folikulů. T-lymfocyty se v místě folikulů shlukují, vzniká zánět a následné vypadávání vlasů. Vyskytuje se u 1–2 % populace. Kromě zapojení genetických faktorů a faktorů vnějšího prostředí se předpokládají endokrinní a tyreoidální abnormality, virové zatížení a nerovnováha v zastoupení stopových prvků. Klinicky se objevuje alopetický plak na pokožce hlavy, nebo kterékoliv jiné části těla, beze změn v barvě kůže.

Nedostatek zinku spolu s dalšími minerály a vitamíny (biotin, měď, železo) je obecně spojován s vypadáváním vlasů. Zinek má svoji funkci zejména v urychlení obnovy vlasového folikulu, stejně tak je inhibitorem jeho regrese. Předpokládá se, že nedostatek zinku může vést k narušení imunitní funkce a manifestace AA. Výsledky sérových koncentrací zinku ve studiích jsou prozatím spíše rozporuplné, což je zřejmě dáno velikostí vzorků ve studiích, odlišnou metodologií a variací populace. Doporučení doplňkového užívání zinku se v současnosti týká zejména situací, kdy jsou u AA nízké hladiny zinku v séru zjištěny (40).

Metaanalýza Jin et al. (41) uvádí, že u pacientů s AA dochází k signifikantně snížené hladině zinku a selenu, a proto se konkrétně zinek jeví jako slibná součást adjuvantní terapie s některými imunomodulátory u pacientů s AA, jelikož imunomodulační terapie může podporovat tkáňovou redistribuci zinku snížením perifolikulárního infiltrátu CD8 + T-buněk (41).

Dostupnost přípravků s obsahem zinku na našem trhu:

V současné době je u nás registrován pro dermatologické účely jeden léčivý přípravek s obsahem zinku ve formě orotátu (Zinkorot®). Perorální léková forma přípravku je určena pro děti od 12 let a dospělé. Kromě stavu nachlazení a zvýšené vnímavosti k infekcím se využívá jeho efektu při zhoršeném hojení ran. Přípravek je dobře snášen, podává se na lačno. Abychom zabránili farmakokinetickým lékovým interakcím, přípravky s obsahem železa a kalcia a dále antibiotika ze skupiny tetracyklinů a fluorochinolonů podáváme s odstupem nejméně 3 hodin. Potraviny s vysokým obsahem fytátů (cereální produkty, luštěniny, oříšky aj.) snižují vstřebávání zinku. Proto je podávání doporučeno na lačno s odstupem od těchto potravin (42).

Zinek v perorální formě lze rovněž připravit individuálně v lékárně. Připravují se kapsle s obsahem heptahydrátu síranu zinečnatého. Nevýhodou individuálně připravovaných kapslí je vyšší cenová náročnost.

Na trhu najdeme dále celou řadu potravních doplňků s obsahem zinku, je ale nutno uvést, že takovéto přípravky nejsou určeny k léčbě nebo prevenci onemocnění, a je možno je využít pouze jako adjuvans za účelem doplnění běžné stravy spotřebitele na úroveň příznivě ovlivňující jeho zdravotní stav (43).

V lokální formě je Zn k dispozici v rámci dermokosmetiky – šampóny, krémy, masti a pasty. Topické lékové formy obsahují oxid zinečnatý, který má protektivní vliv na podrážděnou pokožku, vykazuje fotoprotektivní účinky, dále se využívá jeho efektu např. v místech zapářky u plenkové dermatitidy a u opruzenin pod kožními převisy. Napomáhá v péči o chronické rány, zklidňuje akné a projevy problematické pleti. Pyrithion zinku je součástí antiseboroických šampónů (Ducray Kelual DS®, BIODERMA Nodé DS+®, Medicet Ictamo®), kde přispívá k řešení problémů s lupy a pokožkou hlavy, u které dochází k podráždění, svědění a nadměrné tvorbě mazu.

V rámci *magistraliter* přípravy se využívá zejména adstringentního účinku oxidu zinečnatého, používá se v rámci přípravy společně s talkem u zásypů nebo u adstringentních past, známý je také jako obsahová složka tekutých pudrů. Nalezneme ho rovněž jako velmi častou součást antipruriginózních a antiseboroických receptur (44).

Závěr

V poslední době s tím, jak jsou podrobně popisovány biochemické procesy v lidském organismu, dochází odborná veřejnost ke zjištění, že role zinku se jeví významnější, než se zdálo. Zinek je esenciální mikroelement s pluripotentními biologickými účinky. Na místě je adjuvantní terapie podporující imunitu, zajišťující správnou strukturu vlasů, kůže a sliznic a hojení ran. Vzhledem k faktu, že náš organismus nedisponuje speciálním depem udržujícím Zn v dostatečném množství, podléhá zinek velkému metabolickému obratu, a proto jeho přiměřený denní příjem je nutný pro rozvinutí a udržení všech jeho biologických účinků. Díky popsaným molekulárním procesům na úrovni genové exprese, enzymů a kofaktorů, popř. transportérů, je nám jasnější zapojení zinku ve velkém spektru dermatologických indikací. Jeho role se jeví slibná při terapii *acne vulgaris*, nelze ovšem opomenout i další indikace jako je atopická a seboroická dermatitida, popř. aftózní stomatitida, kde role zinku je v současnosti nedoceněná, nicméně se jeví jako jedna z možný cest budoucí komplexní terapie.

LITERATURA

1. Halboub E, Al-Maweri SA, Parveen S, et al. Zinc supplementation for prevention and management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. J Trace Elem Med Biol. 2021;68:126811. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126811.
2. Hosking AM, Juhasz M, Atanaskova Mesinkovska N. Complementary and Alternative Treatments for Alopecia: A Comprehensive Review. Skin Appendage Disord. 2019;5(2):72-89. doi: 10.1159/000492035.
3. Gupta M, Mahajan VK, Mehta KS, et al. Zinc therapy in dermatology: a review. Dermatol Res Pract. 2014;2014:709152. doi: 10.1155/2014/709152.
4. Park CH, Lee MJ, Kim HJ, et al. Congenital Zinc Deficiency from Mutations of the SLC39A4 Gene as the Genetic Background of Acrodermatitis Enteropathica. J Korean Med Sci. 2010;25(12):1818-1820. doi: 10.3346/jkms.2010.25.12.1818.
5. Škutilová E. Zinok a jeho dôležitá a nezastupiteľná úloha v dermatológii aj v interdisciplinárnej medicíne. Súč Klin Pr. 2016;2:37-40.
6. Wang K, Zhou B, Kuo YM, et al. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. Am J Hum Genet. 2002;71(1):66-73. doi: 10.1086/341125.
7. Buchvald D. Zinok a jeho uplatnenie vo fyziológii a patofyziológii kože. Súč Klin Pr. 2014;1:55-58.
8. Read SA, Parnell G, Booth D, et al. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. J Viral Hepat. 2018;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.
9. Song D, Pan L, Zhang M, et al. Clinical use of zinc in viral warts: a systematic review of the clinical trials. J Dermatolog Treat. 2021;1-23. doi: 10.1080/09546634.2021.1942420.
10. Sharquie KE, Al-Dori WS, Sharquie IK, et al. "Treatment of pityriasis versicolor with topical 15% zinc sulfate solution," Iraqi Jour. Comm. Med. 2008;21:61-3.
11. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br J Dermatol. 2015;172 Suppl 1:3-12. doi: 10.1111/bjd.13462.
12. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, et al. Treatment modalities for acne. Molecules. 2016;21(8):1063. doi: 10.3390/molecules21081063.
13. Cong TX, Hao D, Wen X, et al. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Arch Dermatol Res. 2019;311(5):337-349. doi: 10.1007/s00403-019-01908-x.
14. Cervantes J, Eber AE, Perper M, et al. The role of zinc in the treatment of acne: A review of the literature. Dermatol Ther. 2018;31(1). doi: 10.1111/dth.12576.
15. Fivenson DP. The mechanisms of action of nicotinamide and zinc in inflammatory skin disease. Cutis. 2006;77(1 Suppl):5-10.
16. Yee BE, Richards P, Sui JY, et al. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther. 2020;33(6):e14252.
17. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(3):645-653.
18. Deng Y, Chang C, Lu Q. The inflammatory response in psoriasis: A comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2016;50:377-89.
19. Sheikh G, Masood Q, Majeed S, et al. Comparison of levels of serum copper, zinc, albumin, globulin and alkaline phosphatase in psoriatic patients and controls: A hospital based case-control study. Indian Dermatol Online J. 2015;6:81-83.
20. Lei L, Su J, Chen J, et al. Abnormal Serum Copper and Zinc Levels in Patients with Psoriasis: A Meta-Analysis. Indian J Dermatol. 2019;64(3):224-230.

21. Kilic S, Şehitoğlu HM. Correlation between psoriasis and ZIP2 and ZIP3 Zinc transporters. Turk J Dermatol. 2020;14:61-64.
22. Bořilová Linhartová P, Valová S, Izakovičová Hollá L. Vrozená náchylnost k recidivující aftózní stomatitidě. Čes. Stomat. 2017;117(2):27-34.
23. Ruan HH, Li GY, Duan N, et al. Frequencies of abnormal humoral and cellular immune component levels in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulceration. J Dent Sci. 2018;13(2):124-130.
24. Ozler GS. Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. J Laryngol Otol. 2014;128(6): 531-533.
25. Al-Maweri SA, Halboub E, Al-Sharani HM, et al. Association between serum zinc levels and recurrent aphthous stomatitis: a meta-analysis with trial sequential analysis. Clin Oral Investig. 2021;25(2):407-415.
26. Yıldırımyan N, Özalp Ö, Şatır S, et al. Recurrent Aphthous Stomatitis as a Result of Zinc Deficiency. Oral Health Prev Dent. 2019;17(5):465-468.
27. Urban K, Chu S, Giesey RL, et al. The global, regional, and national burden of atopic dermatitis in 195 countries and territories: An ecological study from the Global Burden of Disease Study 2017. JAAD Int. 2020;2:12-18.
28. Goksor E, Loid P, Alm B, et al. The allergic march comprises the coexistence of related patterns of allergic disease not just the progressive development of one disease. Acta Paediatr. 2016;105:1472-1479.
29. Maarouf M, Vaughn AR, Shi VY. Topical micronutrients in atopic dermatitis-An evidence-based review. Dermatol Ther. 2018;31:e12659.
30. Makiura M, Akamatsu H, Akita H, et al. Atopic dermatitis-like symptoms in HR-1 hairless mice fed a diet low in magnesium and zinc. J Int Med Res. 2004;32:392-399.
31. Takahashi H, Nakazawa M, Takahashi K, et al. Effects of zinc deficient diet on development of atopic dermatitis-like eruptions in DS-Nh mice. J Dermatol Sci. 2008;50:31-39.
32. Kadiyala U, Turali-Emre ES, Bahng JH, et al. Unexpected insights into antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles against methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Nanoscale. 2018;10:4927-4939.
33. Gray NA, Dhana A, Stein DJ, et al. Zinc and atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(6):1042-1050.
34. Vojáčková N. Seboroická dermatitida, diferenciální diagnostika a léčba v praxi. Dermatol. praxi. 2016;10(1):24-27.
35. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Serum zinc levels in seborrheic dermatitis: a case-control study. Turk J Med Sci. 2019;49(5):1503-1508.
36. Mangion SE, Holmes AM, Roberts MS. Targeted Delivery of Zinc Pyrithione to Skin Epithelia. Int. J. Mol. Sci. 2021;22(18):9730.
37. Zhang Y, Cai Y, Shi M, et al. The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(9):e0163806.
38. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Original article title: „Comparison of therapeutic efficacy of topical corticosteroid and oral zinc sulfate-topical corticosteroid combination in the treatment of vitiligo patients: a clinical trial". BMC Dermatol. 2011;11:7.
39. Huo J, Liu T, Huan Y, et al. Serum level of antioxidant vitamins and minerals in patients with vitiligo, a systematic review and meta-analysis. J Trace Elem Med Biol. 2020;62:126570.
40. Dastgheib L, Mostafavi-Pour Z, Abdorazagh AA, et al. Comparison of Zn, Cu, and Fe content in hair and serum in alopecia areata patients with normal group. Dermatol Res Pract. 2014;2014:784863.
41. Jin W, Zheng H, Shan B, et al. Changes of serum trace elements level in patients with alopecia areata: A meta-analysis. J Dermatol. 2017;44(5):588-591.
42. MV-AISLP pro Windows, verze 1.2022.
43. https://www.sukl.cz/leciva/rozliseni-doplnku-stravy-od-lecivych-pripravku cit.28.1.2022
44. Růžičková Jarešová L. Dermatologická externa tuhá a polotuhá. Dermatol. praxi 2009;3(4):210-213.