

Liečebné a preventívne použitie zinku

PharmDr. Daniela Mináriková, PhD.¹, MUDr. Peter Minárik, PhD.²

¹Katedra organizácie a riadenia farmácie, Farmaceutická fakulta UK, Bratislava

²Gastroenterologické oddelenie, OÚSA, Bratislava

Od objavenia esenciálneho významu zinku pre ľudský organizmus zaznamenávame intenzívny záujem o tento prvok, či už v oblasti jeho bunkových funkcií, alebo jeho terapeutického využitia. Kým v roku 1963 boli známe len tri Zn-dependentné enzýmy, dnes je to viac ako 300 enzýmov a viac ako 1 000 transkripčných faktorov, ktoré pre svoju aktivitu vyžadujú zinok. Nutričný alebo podmienený deficit zinku je pomerne častý a klinicky sa môže manifestovať rastovou retardáciou, kognitívnymi poruchami alebo dysfunkciou bunkovej imunity. Zinok sa úspešne používa v manažmente akútnej hnačky u detí, pri Wilsonovej chorobe, prechladnutí, ako prevencia slepoty u pacientov s vekovo podmienenou degeneráciou makuly alebo pri eliminácii infekcií u starších ľudí. Protizápalové a antioxidačné účinky zinku sa môžu prospešne využiť v terapii a prevencii chronických ochorení, ako je cukrovka, rakovina, Alzheimerova choroba, kardiovaskulárne či autoimunitné ochorenia. Organizmus je odkázaný na pravidelný a dostatočný prísun zinku z potravy, v špeciálnych prípadoch je vhodné využiť prípravky s obsahom zinku, najmä vo forme voľnopredajných liekov (OTC).

Kľúčové slová: zinok, deficit zinku, zápal, prechladnutie.

Treatment and preventive use of zinc

Since the discovery of the essential importance of zinc for the human body, we record intense interest about cell functions or therapeutic uses of this element. While in 1963 only three Zn-dependent enzymes were known, today it is more than 300 enzymes and more than 1,000 transcription factors, which for their activities require zinc. Nutritional or conditional zinc deficiency is relatively common and can manifest clinically by growth retardation, cognitive impairment or dysfunction of cellular immunity. Zinc has been used successfully in the management of acute diarrhea in children, Wilson's disease, common colds, as prevention of blindness in patients with age-related macular degeneration or in the elimination of infections in the elderly. Anti-inflammatory and antioxidant effects of zinc may be usefully used in the therapy and prevention of chronic diseases such as diabetes, cancer, Alzheimer's disease, cardiovascular diseases or autoimmune diseases. The organism is dependent on a regular and sufficient intake of zinc from food, but in special cases it is appropriate to use formulations containing zinc, especially in the form of OTC drugs.

Key words: zinc, zinc deficiency, inflammation, common cold.

Úvod – historický pohľad na zinok

Zinok patrí medzi biogénne, tzv. prechodné prvky a na rozdiel od ostatných esenciálnych mikroelementov sa v biologických systémoch vyskytuje len ako dvojmocný kation (Zn²⁺). Nepritomnosť oxido-redukčnej povahy mu umožňuje univerzálne zapojenie do takmer všetkých procesov v biologických systémoch, a to pri súčasnom zachovaní jeho nízkej toxicity a významnej schopnosti tvoriť komplexy s rôznymi organickými zlúčeninami, najmä proteínmi, peptidmi, aminokyselinami a nukleotidmi (1). O význame zinku pre ľudský organizmus svedčí fakt, že asi 10 % ľudského genómu kóduje asi 3 000 proteínov schopných viazať dvojmocný kation zinku (2).

Zinok je nevyhnutný na mnohé biochemické a fyziologické procesy v živých organizmoch, avšak jeho biologický význam pre zdravie človeka bol potvrdený pomerne neskoro. Až do začiatku 60. rokov sa deficit zinku, a s tým súvisiace klinické prejavy nepovažovali u človeka za pravdepodobné. Deficit zinku u ľudí bol prvýkrát opísaný Amandom S. Prasadom v populácii iránskych chlapcov v roku 1961 a neskôr aj v Egypte.

Zaznamenané deficity zinku v USA s dobrým ohlasom na jeho suplementáciu sa publikovali v roku 1969 a 1972. To viedlo k zásadnej zmene v nazeraní na tento prvok a o dva roky neskôr *National Academy of Science* zaradila zinok medzi esenciálne prvky u človeka a navrhla jeho RDA (*Recommended Dietary Allowance*; odporúčané denné množstvo) (3). To je okolo 8 mg/deň, nižšia u detí a vyššia u tehotných a dojčiacich žien.

Výskyt a množstvo zinku v organizme

Ľudský organizmus obsahuje priemerne 2 – 4 g zinku, koncentrácia zinkových iónov v plazme je iba 12 – 16 µM. Nachádza sa vo všetkých tkanivách, orgánoch a telesných tekutinách, pričom až 90 % celkového obsahu zinku je v svaloch a kostiach (4). Hlavným zdrojom zinku pre človeka je potrava. Pestrá a vyvážená strava dokáže poskytovať dostatočné množstvo zinku pre zdravého človeka. Dobrým zdrojom zinku sú morské živočíchy a červené mäso, ale aj strukoviny, obilniny a celozrnné výrobky, orechy či zelené vňate. Vzhľadom na nižšie vstrečovanie zinku z rastlinných zdrojov by na jeho

Prakt. lekár., 2015; 5(2): 47–50

dostatočný príjem mali dbať striktní vegetáriáni alebo vegáni.

Regulácia absorpcie exogénneho zinku a exkrécie endogénneho zinku v gastrointestinálnom trakte udržiujú jeho homeostázu na úrovni celého organizmu. Absorpciu zinku z potravy ovplyvňujú mnohé vonkajšie a vnútorné faktory, ktoré sú zásadné pre vznik možného deficitu. Z vonkajších faktorov ide hlavne o prítomnosť antagonisticky alebo kompetitívne pôsobiacich ligandov v potrave (fytáty, ióny medi, železa) a stav črevného lúmenu (jeho pH a redoxný potenciál). Vnútorné faktory sú početné a zahŕňajú genetické vplyvy, vek, metabolické funkcie, homeostatickú reguláciu a rôzne ochorenia ako malabsorpčný syndróm, Crohnova choroba, celiakia a ďalšie (5).

Na bunkovej úrovni sa 30 – 40 % zinku nachádza v bunkovom jadre, 50 % v cytozole a zvyšok v membránach. Vnútro-bunkovú pohotovostnú dostupnosť a distribúciu zinku zaisťujú transportné bielkoviny – 4 metaloproteíny, 14 zinkových importérov (*Zip; Zrt-, Irt-like proteins*) a 10 zinkových exportérov (*ZnT*) (6). Prostredníctvom nich sa udržiava zinková ho-

meostáza, ktorá je nevyhnutná na životaschopnosť bunky a jej deregulácia vedie k bunkovej apoptóze (1). Narušenie zinkovej homeostázy má na organizmus negatívne dôsledky a jeho súvislosť s diabetom (7), rakovinou (8), autoimunitnými (9) a kardiovaskulárnymi chorobami (10) či Alzheimerovou chorobou (11) je jasne prezentovaná.

Funkcie a význam zinku v organizme

Zinok plní tri základné biologické funkcie: katalytické, štrukturálne a regulačné (12). Katalytické a štrukturálne funkcie sú pomerne dobre známe, zinok je napríklad štrukturálnou súčasťou mnohých proteínov vrátane rastových faktorov, cytokínov, receptorov, enzýmov, hormónov (napríklad inzulínu) a transkripčných faktorov. Ako kofaktor sa zinok nachádza vo viac než 3 000 proteínoch ľudského organizmu, enzýmoch, nukleových faktoroch a hormónoch. Zinok sa podieľa na regulácii početných génov, čo ovplyvňuje interakcie proteínov, metabolismus nukleových kyselín, replikáciu bunky, apoptózu a signálnu transdukciu. Malý podiel zinku je v tzv. „free“ forme, a takto plní úlohu neurotransmitera (13). Zinok je zvlášť dôležitý v období intenzívneho rastu a pre rýchlo diferencujúce sa tkanivá. Má zásadný vplyv na imunitný systém, reprodukčné funkcie, funkciu kože a neurobehaviorálny vývoj. Ovplyvňuje aj senzorické funkcie ako chuť a zrak. Intenzívne sa skúma antioxidantná a antikarcinogénna pôsobenie tohto prvku (14).

Deficit zinku

Deficit zinku môže byť vrodený alebo získaný; symptomatologicky môže ísť o závažný, stredný alebo mierny deficit. Ako príklad závažného geneticky podmieneného deficitu zinku môžeme uviesť *acrodermatitis enteropathica*, postihujúci najmä arménske, iránske či talianske etnikum. Závažný získaný deficit zinku bol zistený aj pri úplnej parenterálnej výžive a pri penicilamínovej liečbe Wilsonovej choroby. Neliečený závažný deficit má fatálne dôsledky (3). Za závažnejší problém sa však považuje získaný deficit spôsobený neadekvátnym príjmom zinku. Odhaduje sa, že v priemere až 17,3 % celosvetovej populácie má riziko neadekvátneho príjmu zinku; asi 7,5 % v rozvinutých krajinách a asi 30 % v južnej Ázii (15). Na základe národných prieskumov v USA sa predpokladá, že asi 42,5 % ľudí starších ako 71 rokov nemá dostatočný príjem zinku a sú vystavení zdravotným rizikám (16). Okrem neadekvátneho príjmu zinku k jeho defi-

citú môže dôjsť aj v dôsledku jeho zníženej absorpcie či resorpcie, zvýšenému vylučovaniu či zvýšenej spotrebe. Riziko deficitu zinku sa zvlášť spája s gastrointestinálnymi ochoreniami či chirurgickými zákrokmi, chronickými ochoreniami pečene a obličiek, nádorovými ochoreniami, diabetom, kosáčikovitou anémiou, so striktnou konzumáciou výlučne rastlinnej stravy, s tehotenstvom a dojčením, alkoholizmom a vyšším vekom (3). Svetová zdravotnícka organizácia (SZO) považuje status zinku v organizme za jeden z významných faktorov ovplyvňujúci morbiditu a mortalitu v rozvojových krajinách, a to najmä u detí (17). Kým pri závažnom či strednom deficite sú klinické, biochemické a diagnostické parametre deficitu zrejme, mierny deficit je ťažšie rozpoznateľný, avšak jeho negatívny vplyv najmä na imunologické funkcie je jednoznačný.

Protizápalové a antioxidantné účinky zinku

Všeobecne platí, že zinok je nevyhnutný na optimálne fungovanie ľudského organizmu a aj jeho mierny deficit môže viesť k poruchám mnohých biochemických pochodov prejavujúcich sa okrem iného zvýšenou vnímavosťou na infekcie a zvýšeným oxidačným stresom. Bunky imunitného systému reagujú na zmeny statusu zinku dokonca ešte skôr, než jeho plazmatická koncentrácia klesne pod normálnu hodnotu (18). Zinok ovplyvňuje takmer všetky aspekty imunitného systému – od kožnej bariéry až po génovú reguláciu lymfocytov (19). V závislosti od cieľovej bunky môže byť jeho efekt inhibičný (napríklad degranulácia žírnych buniek, uvoľnenie mediátorov trombocytov) alebo stimulačný (cytotoxická aktivita NK buniek, chemotaxia neutrofilov). Diferencovaný účinok zinku sa prejavuje aj na úrovni získanej imunity, keď napríklad prostredníctvom hormónu tymolínu stimuluje Th1 subpopuláciu T lymfocytov a prostredníctvom blokády transkripčného faktora STAT3 inhibuje prozápalovú aktivitu Th17 subpopulácie T lymfocytov (20). Zinok je rozhodujúci nielen pre vývoj a funkciu buniek sprostredkujúcich vrodenú imunitu (napríklad fagocyty, NK bunky), ale jeho nedostatok ovplyvňuje aj získanú imunitu, pretože dochádza k obmedzeniu funkcie lymfocytov a lymfopénii. Aj malé zmeny plazmatickej koncentrácie zinku vedú k atrofii týmusu, a následne k zníženej aktivite hormónu tymolínu. Tymolín zodpovedá za maturáciu T lymfocytov, cytotoxicitu a produkciu a biologickú aktivitu viacerých cytokínov. B lymfocyty sú na deficit zinku menej citlivé, ale aj tak je narušený ich normálny vývoj a funkcie, najmä produkcia imu-

noglobulínu IgG (21). Okrem priameho vplyvu na zložky imunitného systému sa zinok viacerými mechanizmami veľmi účinne zapája aj do antioxidantného obranného systému organizmu. Chronický zápal, produkcia cytokínov a oxidačný stres sú dnes už presvedčivými faktormi závažných chronických ochorení spojených so starnutím, ako je ateroskleróza, kardiovaskulárne ochorenia, nádorové ochorenia, neurodegeneratívne ochorenia, diabetes mellitus II či Alzheimerova choroba. Vzťah medzi uvedenými faktormi a statusom zinku je dnes známy (18), dokonca je dokázané, že suplementácia zinku u starších jedincov znižuje incidenciu infekcií, znižuje markery oxidačného stresu v plazme a znižuje produkciu zápalových cytokínov. Preto okrem rastovej retardácie a hypogonadizmu je potrebné deficit zinku vnímať ako rizikový pre dysfunkciu imunitného systému, zvýšený oxidatívny stres, produkciu zápalových cytokínov, a s tým súvisiacich chronických neinfekčných ochorení (14). Zdá sa, že práve protizápalové a antioxidantné pôsobenie zinku je rozhodujúce pre jeho ciele terapeutické použitie.

Terapeutické využitie zinku

Zinok sa používa pri liečbe a prevencii jeho deficitu s cieľom zabrániť negatívnym následkom na zdravie človeka. **Acrodermatitis enteropathica** predstavuje absolútnu indikáciu na trvalú suplementáciu zinku, ktorou sa dosiahne normalizácia a stabilizácia stavu. Aj keď sa hodnoteniu terapeutických možností zinku venuje veľká pozornosť, mnohé indikácie a manažment liečby zinkom sa opiera o empirické skúsenosti (22).

Spojitosť medzi terapeutickým používaním zinku a infekciami nie je prekvapivá, keďže jeho nedostatok zhoršuje imunologické funkcie. Dostupné sú silné dôkazy o účinnosti suplementácie zinku pri prevencii a liečbe **diarhoje u detí**, ktorú SZO považuje za závažnú príčinu mortality a morbidoty detí mladších ako 5 rokov v rozvojových krajinách. V roku 2004 SZO dokonca vydala globálne odporúčanie užívať 20 mg zinku denne u detí vo veku 6 a viac mesiacov a 10 mg zinku u detí vo veku do 6 mesiacov počas 10 – 14 dní od objavenia sa hnačky (23). Cieleňá suplementácia výrazne znižuje výskyt, trvanie a závažnosť tohto ochorenia (24). Rovnako **ťažké bakteriálne infekcie u dojčiat a malých detí** môžu predstavovať potenciálne terapeutické použitie zinku (25).

Wilsonova choroba je vrodené autozomálne ochorenie, pri ktorom v dôsledku poruchy vylučovania medi dochádza k jej akumulácii v or-

ganizme, a to spôsobuje závažné poškodenie pečene a ďalších orgánov. Použitie zinku ako „anti-copper“ lieku sa zaviedlo v polovici 90. rokov a vychádzalo z poznatku, že zinok môže viacerými mechanizmami viesť k deficitu medi v organizme (3). Vzhľadom na nízku toxicitu a neteratogenitu FDA (**Food and Drug Administration; Úrad pre kontrolu potravín a liečiv v USA**) odporúčala zinok vo forme acetátu ako liek voľby na Wilsonovu chorobu pre všetky vekové kategórie aj pre tehotné ženy (26). Nároky na príjem zinku sa síce v tehotenstve a počas laktácie zvyšujú, ale za bežných podmienok by sa v tomto období mal zinok užívať len po konzultácii s lekárom. **Vekom podmienená makulárna degenerácia** postihuje v Európe a USA odhadom asi štvrtinu ľudí nad 65 rokov a v neskoršom štádiu ochorenie spôsobuje takmer u 50 % ľudí slepotu (27). Výsledky veľkej štúdie AREDS priniesli také presvedčivé dôkazy o priaznivom účinku anti-oxidantov a zinku na suchú formu makulárnej degenerácie, že dnes je takáto podporná liečba všeobecne akceptovaná (28). Ďalšiu oblasť terapeutického použitia zinku predstavuje **zníženie incidencie infekčných ochorení u starších ľudí**. Starší ľudia predstavujú rizikóvu skupinu, ktorá z rôznych príčin nedosahuje odporúčaný príjem zinku (v USA asi 8 – 10 mg, kým RDA je 15 mg) (16). Deficit zinku sa u starších ľudí spája nielen s vyšším výskytom infekčných ochorení, ale v dôsledku oxidačného stresu a zvýšenej produkcie zápalových cytokínov súvisí s celým radom ďalších chronických neinfekčných ochorení, ako sme opísali vyššie. Štúdia Prasada et al. (29) z roku 2007 dokázala, že denná suplementácia zinku znížila u starších ľudí nielen incidenciu infekcií takmer o 66 %, ale aj markery oxidačného stresu a zápalové cytokíny, a preto sa v tomto smere veľmi intenzívne sleduje možné terapeutické použitie zinku pri takých závažných ochoreniach, ako je ateroskleróza, diabetes či Alzheimerova choroba (3). Vzhľadom na fyziologické funkcie zinku v koži sa jeho suplementácia priaznivo uplatňuje nielen pri patologických procesoch jednoznačne závislých od zinku (**acrodermatitis enteropathica** alebo **zlé hojenie rán**), ale aj pri iných **dermatózach (akné, hidradenitis suppurativa)**, hoci dostatočná spojitosť s metabolizmom zinku nie je v týchto prípadoch celkom jasná (20).

Zinok a prechladnutie

V porovnaní s ochoreniami opísanými vyššie sa bežné prechladnutia môžu javiť ako banálne, avšak ide o najčastejšie sa vyskytujúce ochorenia na svete, ktoré postihujú ročne v priemere

2- až 4-krát dospelého jedinca a 8- až 10-krát dieťa (30). Následná morbidita a finančno-sociálna záťaž s nimi spojená nie je zanedbateľná. Z etiopatogenetického hľadiska ide o infekciu horných dýchacích ciest (nos, mandle, ucho, hrtan) vyvolanú z 90 % vírusmi. Dnes je známych viac než 20 vírusov, ktoré spôsobujú toto ochorenie. Poškodenie epitelu horných dýchacích ciest vedie k typickej zápalovej reakcii s charakteristickými klinickými prejavmi. Ochorenie má väčšinou akútny charakter, ale pri opakovaní môže ísť o recidivujúcu infekciu, alebo pri trvaní viac ako 3 mesiace o chronický stav (31). Existuje niekoľko možností, ako účinne ovplyvniť imunitnú odpoveď organizmu, či už v liečebnej, alebo preventívnej fáze. Okrem podávania vitamínov, probiotík, prebiotík a iných látok prírodného charakteru je to práve zinok. Aj keď presný mechanizmus pôsobenia zinku sa stále študuje, je potvrdené, že zinok znižuje oxidačný stres pri vírusovej infekcii, vedie k výraznému zníženiu aktivity monocytov a makrofágov, znižuje produkciu zápalových cytokínov, solubilného IL-1ra a ICAM-1 a zmierňuje zápalovú reakciu (3). Predpokladá sa aj jeho antivírusové (32) a adstringentné pôsobenie (33). V roku 1984 Eby et al. (34) prvýkrát v dvojitoslepej, placebo kontrolovanej štúdií ukázali, že podávanie pastiliek glukonátu zinočnatého každé dve hodiny znížilo závažnosť a trvanie prechladnutia. Doteraz sa publikovalo niekoľko veľkých metaanalýz s cieľom zhodnotiť prospešnosť terapeutického aj preventívneho použitia zinku pri prechladnutí. Systematický prehľad literatúry a následne vypracovaná metaanalýza bola publikovaná v roku 2013 (35). Zahrnula 16 randomizovaných, dvojito slepých, placebo kontrolovaných štúdií (1 387 účastníkov) s terapeutickým použitím zinku a dve štúdie (394 účastníkov), v ktorých sa zinok použil pri prevencii. Výsledky potvrdili, že v skupine užívajúcej zinok sa výrazne skrátilo obdobie prechladnutia, znížil sa počet symptomatických pacientov na 7. deň ochorenia, znížila sa incidencia vývoja prechladnutia, školská absencia, ako aj potreba antibiotík. Autori konštatovali, že tieto výsledky sa dosiahli pri dávke zinku 75 mg a viac a ak sa s užívaním zinku začalo počas prvých 24 hodín od objavenia symptómov prechladnutia. Uvedené výsledky sú optimistické a o zinku sa preto má reálne uvažovať ako o súčasť liečebného manažmentu prechladnutia popri vitamíne C či biologicky aktívnych polysacharidoch. Na dosiahnutie účinného pôsobenia zinku pri prechladnutí je však potrebné s užívaním začať včas a použiť vhodnú dávku (3).

Záver

Je nespochybniteľné, že dostatočný status zinku priaznivo ovplyvňuje zdravotný stav organizmu, a zároveň zinok je možné priamo využiť aj v terapii rôznych ochorení, najmä tých, v patogenéze, v ktorých hrá dominantnú úlohu zápal. V prípade liečebného použitia by sa mal jednoznačne použiť liek, ktorý má garantovaný liečebný účinok. Na našom trhu je dostupný jediný voľnopredajný liek s obsahom zinku (ZINKOROT®) a množstvo výživových doplnkov obsahujúcich najmä rôzne kombinácie zinku s inými minerálnymi prvkami. Skúsený a zodpovedný lekárnik určite dokáže pomôcť pacientovi pri výbere vhodného prípravku s obsahom zinku a poskytne aj optimálne dispenzačné informácie na zaistenie požadovaného liečebného alebo preventívneho účelu.

Literatúra

1. Plum LM, Rink L, Haase H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010;7:1342–1365.
2. Andreini C, Banci L, Bertini I, Rosato A. Counting the Zinc-proteins encoded in the human genome. *J of Proteome Res*. 2006;5(1):196–201.
3. Prasad AS. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. *Adv. Nutr.* 2013;4:176–190.
4. Myers SA, Nield A, Myers M. Zinc Transporters, Mechanisms of Action and Therapeutic Utility: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus. *J Nutr Metab*. 2012;doi:10.1155/2012/173712.
5. Krebs NF. Overview of Zinc Absorption and Excretion in the Human Gastrointestinal Tract. *J Nut.* 2000;130(5):1374–1377.
6. Kambe T. An overview of a wide range of functions of ZnT and Zip Zinc transporters in the secretory pathway. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(6):1036–1043.
7. Rungby J. Zinc, Zinc transporters and diabetes. *Diabetologia* 2010;53(8): 1549–1551.
8. Hogstrand C, Kille P, Nicholson RL, Taylor MK. Zinc transporters and cancer: a potential role for ZIP7 as a hub for tyrosine kinase activation. *Trends Mol Med*. 2009;15(3):101–111.
9. Delli AJ, Vaziri-Sani F, Lindblad B, et al. Zinc transporter 8 autoantibodies and their association with SLC30A8 and HLA-DQ genes differ between immigrant and Swedish patients with newly diagnosed type 1 diabetes in the better diabetes diagnosis study. *Diabetes*. 2012;10:2556–2564.
10. Little PJ, Bhattacharya R, Moreyra AE, Korichneva IL. Zinc and cardiovascular disease. *Nutrition*. 2010;26(11–12):1050–1057.
11. Lyubartseva G, Smith JL, Markesbery WR, Lovell MA. Alterations of Zinc transporter proteins ZnT-1, ZnT-4 and ZnT-6 in preclinical Alzheimer's disease brain. *Brain Pathology*. 2010;20(2):343–350.
12. Chasapis C, Loutsidou A, Spiliopoulou C, Stefanidou M. Zinc and human health: an update. *Arch Toxicol*. 2011;86:1–14.
13. Fukada T, Yamasaki S, Nishida K, Murakami M, T. Hirano T. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases Zinc signaling. *J Biol Inorg Chem*. 2011;16:1123–1134.
14. Prasad AS. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. *Front Nutr*. 2014;doi:10.3389/fnut.2014.00014.
15. Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PLoS One*. 2012;7(11):e50568. doi: 10.1371/journal.pone.0050568.

16. Briefel RR, Bialostosky K, Kennedy-Stephenson J, McDowell MA, Ervin RB, Wright JD. Zinc intake of the U. S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Nutr.* 2000;130:1367S–1373S.
17. Caulfield LE, Black RE. Zinc deficiency. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CH. *Comparative Quantification of Health Risks Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*. [online]. Available from: <<http://www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0000i-xxiv.pdf>>.
18. Foster M, Samman S. Zinc and Regulation of Inflammatory Cytokines: Implications for Cardiometabolic Disease. *Nutrients.* 2012;4:676–694; doi:10.3390/nu4070676.
19. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(suppl):447S–63S.
20. Buchvald D. Zinok a jeho uplatnenie vo fyziológii a patofyziológii kože. *Súč KI in Pr.* 2014;1:55–58.
21. Ibs KH, Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr.* 2003 May;133(5 Suppl 1):1452S–1456S.
22. Grüber U. *Mikronutrienty*. Balneothermia; 2010: 477.
23. World Health Organization and United Nations Children Fund. *Clinical management of acute diarrhoea. WHO/UNICEF Joint Statement* [online]. August, 2004. Available from: <http://www.unicef.org/nutrition/files/ENAcute_Diarrhoea_reprint.pdf>.
24. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics.* 2008;121(2):326–36. doi: 10.1542/peds.2007-0921.
25. Bhatnagar S, Wadlora N, Areja S, Lodha R, Kabra SK, Natcha UCM, Sommerfelt H, Dutta AK, Chandra J, Rath B. Zinc as adjunct treatment in infants aged between 1 and 120 d with probable serious bacterial infection: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2012;379:2072–2078.
26. Brewer GJ. Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(9):1473–1477.
27. Barzegar-Befroet N, Cahyaki S, Fango A, Peto T, Lengeyel I. Zinc and eye disease. In: Rink L, editor. *Zinc and human health*. Amsterdam, the Netherlands: IOS Press; 2011: 530–53.
28. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo controlled, clinical trial of high-dose supplemented with vitamins C and E, beta-carotene, for age-related macular degeneration and vision loss. AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1417–1436.
29. Prasad AS, Beck FWJ, Bao B, Fitzgerald JT, Snell DC, Steinberg JD, Cardozo LJ. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: Effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:837–844.
30. Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *JAMA.* 1974;227:164–169.
31. Kavalčíková-Bogdáňová N, Plevková J. Význam substitúcie zinku pri ochoreniach horných dýchacích ciest. *Rev. med. praxi.* 2014;12(6):21–23.
32. Suara RO, Crowe JE. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:783–790.
33. Novick SG, Godfrey JC, Godfrey NJ, Wilder HR. How does zinc modify the common cold? Clinical observations and implication regarding mechanisms of action. *Med Hypotheses.* 1996;46:295–302.
34. Eby GA, Davis DR, Halcomb WW. Reduction in duration of common cold by zinc gluconate lozenges in a double-blind study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;25:20–24.
35. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Syst Rev.* 2013;(6):6.CD001364.doi: 10.1002/14651858.CD001364.pub41–58.

PharmDr. Daniela Mináriková, PhD.

Katedra organizácie a riadenia
farmácie FaF UK
Kalinčiakova 8, Bratislava 832 32
minarikova@fpharm.uniba.sk

