

Zink er vores vigtigste spormetal

Parosh Kadir Muhamed & Steen Vadstrup

Eksogent zink optages fra tyndtarmen, primært i jejunum. Udskillelsen af zink sker via tyndtarmen og i mindre grad via nyrene [1].

Zinkudskillelsen gennem tarmen påvirkes hurtigt af ændringer i kostens zinkindhold, mens zinkoptagelsen responderer langsommere. Justering i zinkudskillelsen via nyrene sker først, når zinkindtagelsen er ekstremt lav eller høj [2].

Zinkhomøostasen er nøje reguleret via zinktransportproteiner, der tilhører transportproteinfamilierne *solute carrier* (SLC) 30 og SLC 39 med mere end 20 individuelle transportproteiner lokaliseret i tarmen, nyrene og mammae [3].

Størstedelen af den totale zinkmængde i kroppen findes i tværstribet muskeltvæv og knogler. 11% findes i huden og leveren. Kun 0,1% af den totale zinkmængde findes i plasma. P-zink-koncentrationen opretholdes på et niveau på 10-15 mikromol/l [1-4].

Faktorer, som kan påvirke zinkabsorptionen, er mængden af zink i intestinallumen, kostens indhold af zink og forskellige fysiologiske tilstande såsom graviditet, vækst og amning, som øger zinkoptagelsen [1].

Kost, som indeholder fytater, forhindrer zinkoptagelsen i tyndtarmen, mens modermælk og animalske proteiner forøger zinkabsorptionen [1, 3, 4]. Fytater består af forskellige fosforylerede former af inositolfosfat som hexafosfat, pentafosfat, tetrafosfat og trifosfat. Disse inositolfosfatgrupper bindes til zink og udskilles via tarmen [4]. Sekretion og reabsorption af endogent zink er endnu ikke kendt i detaljer. Der er flere kilder til endogent zink såsom pancreassekretion, galdesekretion og transepitelial fluks fra enterocytterne eller andre intestinale celletyper.

Nyere forskning tyder på, at reabsorption af endogen zink sker distalt i tyndtarmen [1].

ZINKS FUNKTIONER

Zink er nødvendigt for omkring 300 enzymers funktion [5] og har katalytisk og nonkatalytisk effekt på et stort antal metalloenzymer såsom karboanhydrase, oxidoreduktase, transferaser, alkoholdehydrogenase og basisk fosfatase [3, 5].

Zink spiller en stor rolle for væksten, og effekten af zinkmangel på teratogene abnormiteter er velbeskrevet. I nyere studier har man påvist, at zink har en vigtig rolle i genekspression og celledifferentiering.

Zink bindes til visse proteiner og producerer strukturer som zinkfinger [3, 5, 6], der er fingerformede proteiner, der er dannet af specifikke aminosyrer, som bindes til en zinkion. Ca. 3% af menneskets gener indeholder mindst en zinkfinger. Zinkfingerproteiner bindes ofte til DNA og RNA, fordi deres form muliggør tæt interaktion af domænet med nukleotider i DNA og RNA. Pga. deres nukleotidbindende egenskaber kan de fungere i reguleringen af genekspression [7, 8].

Zinks vigtige rolle i immunforsvaret er påvist i mange studier [5, 6, 9]. Hos forsøgsdyr resulterer zinkmangel i atrofi af lymfoide væv, og der er påvist depression som respons på både T-lymfocytafhængige og T-lymfocyt-uafhængige antigener [5].

Hos mennesker ses akrodermatitis, en sjælden genetisk lidelse, som skyldes mutation i et af zinktransportproteinerne. Tilstanden er præget af mukokutane læsioner, diarré, væksthæmning og hyppige, svære virusinfektioner samt bakterielle infektioner og svampeinfektioner. Tilstanden er livstruende, og alle symptomer er reversible efter behandling med et passende zinktilskud [5, 6].

SYMPTOMER PÅ ZINKMANGEL

Zinkmangel er udbredt i hele verden og er et stort helbredsproblem. Det skønnes, at omkring 25% af verdens befolkning har zinkmangel [10, 11]. Zinkmangel hos mennesker blev opdaget i 1960'erne, da unge patienter med uforklaret væksthæmning og gonadatrofi viste sig at have svær zinkmangel. Efter behandling med zinktilskud svandt symptomerne.



STATUSARTIKEL

Medicinsk Afdeling,
Holbæk Sygehus

Ugeskr Læger
2014;176:V11120654

TABEL 1

Symptomer på zinkmangel og organer, som kan påvirkes.

Organer	Let zinkmangel	Moderat zinkmangel	Svær zinkmangel
Epidermis		Ru hud Nedsat sårheling	Pustulær dermatitis Hårtab
GI	Vægttab Forhøjet amoniak-koncentration	Nedsat appetit	Vægttab Diarré
Immunsystem			Infektioner
Gonader	Nedsat S-testosteronniveau	Hypogonadisme	Hypogonadisme
CNS		Sløvhed	Psyriske ændringer Neurosensriske lidelser
Andre	Komplikationer hos gravide	Væksthæmning	Død

CNS = centralnervesystemet; GI = gastrointestinkanalen.

TABEL 2

Årsager til zinkmangel [1, 3-5, 8, 9, 13, 14].

Ernæring	Fytatrige fødemidler Mangel på animalske proteiner i kosten
Genetisk	Enteropatisk akrodermatitis
Iatrogen	Diuretika Parenteral ernæring Efter gastrisk bypass
Sygdomme	Diarrétilstande hos børn Kronisk pankreatitis Kronisk nefropati Alkoholrelaterede leversygdomme Malabsorptionstilstande

TABEL 3

Zinkpræparater, der er tilgængelige i Danmark.

Præparatnavn	Indtagelsesmåde	Zinkindhold, mg	Zinkindhold, mmol
Zinklet (zinksulfat)	Depottabletter	22	
Zinksulfat	Brusetabletter	45	
Zinksulfat	Infusion	44 pr. ml	0,15 pr. ml
Zinksulfat	Oral opløsning		0,07 pr. ml
Zinkglukonat	Tabletter	30	

Siden er der lavet flere studier, hvor man har påvist eklatant effekt af zinktilskud på forskellige zinkmangelsymptomer [5, 6, 9, 11-13].

De organer, som bliver påvirket af svær zinkmangel, er vist i **Tabel 1** [3, 6]. Der er stor forskel på symptomerne ved let og svær zinkmangel. Der er lavet studier, hvor man har induceret let zinkmangel hos mennesker. Symptomerne er vægttab, oligo-

spermi, nedsat S-testosteronniveau og forhøjet ammoniumkoncentration i blodet; alle forandringerne var reversible efter zinktilskud [5]. Let zinkmangel hos gravide er forbundet med øget maternal morbiditet, abnorm smagsans, ineffektiv fødsel samt øget blødningstendens, og fostret kan påvirkes [11, 13]. Moderat zinkmangel kan medføre væksthæmning, hypogonadisme, ru hud, sløvhed, nedsat appetit og nedsat sårheling [3, 12, 14]. Svær zinkmangel kan medføre pustulær dermatitis (som også ses hos patienter med enteropatisk akrodermatitis), hårtab, diarré, vægttab, psykiske ændringer, neurosensoriske lidelser og hypogonadisme. Desuden kan svær zinkmangel påvirke immunsystemet, hvilket kan medføre både virus-, bakterie- og svampeinfektioner [3, 6, 12]. Symptomerne kan udvikle sig livstruende, hvis patienten ikke behandles med zinktilskud [3, 12, 15].

ÅRSAGER TIL ZINKMANGEL

Årsager til zinkmangel kan være ernæringbetingede, genetiske, iatrogene eller som led i en række gastrointestinale sygdomme [3-5, 8, 9, 13, 14] (**Tabel 2**).

ANBEFALET DAGLIG ZINKDOSIS

Den nuværende anbefaling af daglig zinkmængde i kosten er 11 mg hos mænd og 8 mg hos kvinder. Zinkbehovet forhøjes med 4 mg dagligt hos gravide og 3 mg dagligt hos ammende kvinder.

Zinkbehovet er mindst 50% højere hos vegetarer, da vegetarkost indeholder meget lidt zink [10, 16].

PLASMAZINKMÅLING

Måling af zinkniveauet i plasma er blevet en meget billig analyse, hvilket har medført en øget anvendelse, og det har medvirket meget til at udbrede kendskabet til zinks fysiologi og patofysiologi (prisen i Region Sjælland for en enkeltanalyse er 25 kr.).

ZINKTILSKUD TIL BEHANDLING AF SYGDOMME

Infektioner

Zinktilskud kan reducere varighed, sværhedsgrad og forekomst af infektiøs diarré hos børn i udviklingslandene [6, 9, 11, 15]. Zink er effektivt både i profylakse og behandling af akut diarré [6, 9, 16]. Zinktilskud til patienter med diarré forbedrer vand- og elektrolytoptagelsen i tarmen og styrker immunforsvaret [9]. Zinks effekt på immunforsvaret mindsker morbiditeten og mortaliteten ved akutte infektioner og forkorter sygdommens varighed [3].

Leversygdomme

Betydelig zinkmangel er korreleret til både akutte og kroniske leversygdomme, såsom akut og kronisk virushepatitis, levercirrose og alkoholhepatitis [3, 12].

Zinktilskud anvendes også i behandling af hepatisk encefalopati [3, 14, 17].

Enteropatisk akrodermatitis

Zinktilskud i høj dosis kan helbrede enteropatisk akrodermatitis og reducere morbiditeten og mortaliteten af sygdommen, som kan være dødelig, hvis den ikke bliver behandlet med zink [10, 12].

Anæmi

Zink har en endnu ikke fuldt udforsket effekt på visse typer af anæmier, såsom jernmangelanæmi. Mekanismen er ukendt, men det er påvist, at zinkmangel nedsætter erythropoietinkoncentrationen hos rotter [18]. Zinktilskud forbedrer således responset på jerntilskud hos patienter med visse typer af jernmangelanæmi [19].

ZINKTILSKUD SOM FOREBYGGENDE BEHANDLING

Infektioner

Der er påvist, at zinktilskud reducerer forekomsten af infektionssygdomme såsom diarré og pneumoni, og zink sænker genereringen af tumornekrosefaktor alfa og oxidative stressmarkører hos ældre mennesker [3, 9, 16]. Zinktilskud forebygger også øvre luftvejsinfektioner hos børn i udviklingslande [16].

Leversygdomme

I dyreeksperimentelle studier har man påvist, at zinktilskud kan forbygge akut og kronisk alkoholinduceret leverskade [3].

DOSERING

Zinkmangel behandles med zinkpræparater afhængigt af sværhedsgraden og patientens kost [12, 16]. Mild zinkmangel kan behandles med zink i en dosering, der er 2-3 gange højere end det anbefalede daglige zinktilskud (15-30 mg dagligt) [12, 16]. Dosis kan øges, hvis patientens kost ikke indeholder sufficient zink. Moderat til svær zinkmangel behandles med zinktilskud, der er 4-5 gange det anbefalede daglige zinktilskud i kosten [16]. Der kan gives op til 150 mg zink dagligt ved sygdomme som f.eks. Wilsons sygdom [10].

Ved behandling af zinkmangel bør man være opmærksom på at fortsætte zinktilskuddet et stykke tid efter normalisering af zinkkoncentrationen, da zink overvejende findes uden for blodbanen.

Zinkpræparater, der er tilgængelige i Danmark er vist i **Tabel 3**.

BIVIRKNINGER

I nogle studier har man påvist alvorlige symptomer pga. kobbermangel sekundært til zinktilskud. Den



FAKTABOKS

Zink er et af vore vigtigste spormetaller. Det indgår i mere end 300 enzymer og proteiners funktion.

Det skønnes, at 20-25% af verdens befolkning har klinisk betydende zinkmangel.

Der er lavet studier, hvor man har induceret let zinkmangel hos mennesker. Symptomerne er vægttab, oligospermi, nedsat S-testosteronniveau, og forhøjet ammoniumkoncentration i blodet; alle forandringer var reversible efter zinktilskud.

Der er påvist, at zinktilskud reducerer forekomsten af infektioner som diarré og pneumoni.

I nogle studier har man påvist alvorlige symptomer pga. kobbermangel sekundært til zinktilskud.

præcise dosis eller periode, som giver anledning til bivirkninger, kendes ikke, men i flere studier har man fundet, at zinktilskud på over 40 mg dagligt over seks måneder kan medføre nedsat immunfunktion, anæmi og kobbermangel [16, 20-22]. S-zinkkoncentrationen bør derfor måles jævnligt, når der gives zinkdoser på over 40 mg dagligt.

KORRESPONDANCE: Parosh Kadir Muhamed, Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus, Smedelundsgade 60, 4300 Holbæk. E-mail: parosh-78@hotmail.com

ANTAGET: 5. februar 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. juni 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000;130:1374S-7S.
2. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000;130:1360S-6S.
3. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:136-43.
4. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000;130:1378S-83S.
5. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition* 1995;11:93-9.
6. Hambidge M. Human zinc deficient. *J Nutr* 2000;130:1344S-9S.
7. Burdach J, Mitchell RO, Connelle J et al. Tow timing zinc finger transcription factors liaising with RNA. *Trend Biochem Sci* 2012;37:5.
8. Gamsjaeger R, Liew CK, Loughlin FE et al. Sticky fingers zinc fingers as protein recognition motifs. *Trends Biochem Sci* 2006;32:2.
9. Prasad AS. Zinc deficiency in humans: a neglected problem. *J Am Coll Nutr* 1998;17:542-3.
10. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirement and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol* 2006;20:3-18.
11. Prasad AS. Clinical manifestations of zinc deficiency. *Annu Rev Nutr* 1985;5:341-63.
12. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr* 2009;28:257-65.
13. Brown KH, Sara EW, Jan MP. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food Nutr Bull* 2001;22:113-25.
14. Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ* 2003;326:409-10.
15. Wapnir RA. Zinc deficiency, malnutrition and the gastrointestinal tract. *J Nutr* 2000;130:1388S-92S.
16. Saper RB, Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician* 2009;79:768-72.
17. Takuma Y, Nouse K, Makino Y et al. Oral zinc in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1080-90.
18. Konomi A, Yokoi K. Zinc deficiency decrease plasma erythropoietin concentration in rats. *Biol Trace Elem Res* 2005;107:289-92.
19. Fukushima T, Horike H, Fujiki S et al. Zinc deficiency anemia and effects of zinc therapy in maintenance hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2009;13:213-9.
20. Willes MS, Monaghan SA, Miller ML et al. Zinc induced copper deficiency. *Am J Clin Pathol* 2005;123:125-31.
21. Forsmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990;51:225-7.
22. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elements Med Biol* 2006;20:3-18.