

POSTOJI LI VEZA IZMEĐU ALOPECIE AREATE I NEDOSTATKA CINKA?

Is There Connection Between Alopecia Areata and Zinc Deficiency?

Andelina Miloloža,¹ Jelena Vlahović,² Maja Miškulin²

¹Odjel za kliničko laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek

²Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište u Osijeku, Osijek

Summary: Zinc is the essential cofactor in number of enzymes and has a significant role in functional activities of the hair follicles. Recent epidemiologic studies have shown that zinc deficiency is rather frequent among *alopecia areata* patients. The aim of this study was to determine the frequency of zinc deficiency among *alopecia areata* patients and to evaluate this finding in relation to patient's demographic data. This cross-sectional study was conducted during January to July 2013 and included 50 *alopecia areata* patients (mean age 39.5±17.8 years, 22.0% males and 78.0% females) from Osijek-Baranja County. Demographic data were gathered and zinc serum concentration for each patient was determined using spectrophotometric direct colorimetric method without deproteinization.

Within study group there were 50.0% of *alopecia areata* patients with confirmed zinc deficiency, while the rest of the group had normal serum zinc values. The study has shown that zinc deficiency was more common in women suffering from *alopecia areata* and also in patients belonging to the age groups 19-38 and 39-58 years. The study implied possible positive connection between zinc deficiency and *alopecia areata* but further studies on a larger number of patients are needed to better evaluate the finding of this study.

Key words: alopecia areata, Croatia, zinc serum concentration.

UVOD

U ljudskom tijelu se nalazi oko 1–2.5 mg cinka što ga čini drugim elementom u tragu po zastupljenosti u ljudskom organizmu, odmah nakon željeza. Dnevna potreba za cinkom iznosi prosječno 15 mg (1). Unosi se hranom, vodom i zrakom. U hranu bogatu cinkom ubrajamo uglavnom namirnice životinjskog porijekla te neke namirnice biljnog porijekla iz kojih se cink apsorbira u tankom crijevu (1,2). Ljudsko tijelo ima vrlo ograničene zalihe cinka koje se brzo prazne te ne može kompenzirati duže razdoblje nedostatka unosa cinka hranom (1).

Cink se nalazi u sastavu više od 300 enzima. Uključen je u enzimске reakcije na molekularnoj razini. Utječe na kvalitativnu i kvantitativnu regulaciju sinteze proteina, aktivira RNA-polimerazu, DNA-polimerazu i adenil-ciklazu, kontrolira integritet membrana kao stabilizator i inhibitor, u sastavu je brojnih metaloenzima koji sudjeluju u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina, kao i u sintezi i katabolizmu aminokiselina. Sudjeluje u interakciji imunostimulansa i signalnih molekula kao što su interleukini te pojačava stanični i humoralni imuni odgovor. (3). U krvnoj plazmi cink je uglavnom vezan za albumine (60-70%), za alfa 2 makroglobulin (30-40%), a u maloj je mjeri vezan za transferin i slobodne aminokiseline. Većinom se izlučuje stolicom, a u manjim količinama mokraćom. Kako se nalazi i u drugim

tjelesnim tekućinama poput sline, žuči, želučanog soka, znoja, gubi se i ovim putem, a njegov je gubitak tijekom ljeta veći (2). Normalne vrijednosti serumskog cinka kod ljudi kreću se u rasponu od 10.40 do 16.40 μmol/l (4).

Zbog velikog broja biokemijskih funkcija cinka postoji veliki broj kliničkih stanja vezanih za poremećenu koncentraciju cinka. Povećana koncentracija cinka – hipercinkemija vrlo je rijetka i nalazi se kod hipertenzije i eozinofilije, multiplog mijeloma i megaloblastične anemije. Smanjena koncentracija cinka – hipocinkemija puno je češće stanje. Simptomi i bolesti nedostatka cinka mogu biti sljedeći: anoreksija, zastoj u rastu, hipofunkcija gonada, teško zarastanje rana, poremećen imunski odgovor, depresija, demencija, smanjena tolerancija na glukozu, poremećaj metabolizma lipida, katarakta, poremećaj adaptacije na tamu (noćno sljepilo), češće obolijevanje od ishemičnih bolesti srca, karcinoma te poremećaja u trudnoći. Ipak, najčešći simptomi vezani su uz promjene na koži i vlasištu (1,2,5). Jedan od glavnih uzroka nedostatka cinka može biti njegov neadekvatan unos (osobe na vegetarijanskoj prehrani, pacijenti na dugotrajnoj parenteralnoj prehrani). Sljedeći uzrok je malapsorpcija koja može biti nasljedna (vrlo rijetko) ili stečena. Smanjena koncentracija cinka se može javiti i kod povećanog gubitka uslijed dijareje i povraćanja. Gubitak se može javiti i urinarnim putem kod ciroze jetre, šećerne bolesti, bolesti bubrega, hemolitičkih anemija te povećanog katabolizma, trauma, infekcija i kirurških operacija. Nedostatak cinka je zapravo re-

lativno čest, posebno kod djece, dojenčadi, trudnica i dojilja te kod starijih osoba i osoba s probavnim problemima (5,6). *Alopecia areata* predstavlja reverzibilni gubitak kose ili dlaka na ograničenom području. Lokalizacija je najčešća u kosi, ali se isto može pojaviti na obrvama, bradi i na trepavicama. Etiopatogeneza je bolesti još uvijek nepoznata, no smatra se da je uzrok autoimuna bolest posredovana T-limfocitima koja se javlja kod ljudi s genetskom predispozicijom. Bolest se pojavljuje u 1-3% osoba oba spola i u svih rasa. Premda se može pojaviti u bilo kojoj dobi, najčešće se javlja od 20-50 godine života. Bolest je dugotrajna i sklona recidivima. Dijagnoza bolesti postavlja se na temelju kliničke slike, trihograma i histološke pretrage. Cilj je liječenja potaknuti papulu vlasi na rast odnosno potaknuti stvaranje nove kose (7,8).

Brojne su studije pokušale povezati promjene serumskih koncentracija različitih mikroelemenata i pojavu različitih dermatoloških oboljenja. Neke od njih ukazale su na moguću povezanost niskih koncentracija serumskog cinka i pojave *alopecie areate* (9-13). Pri tome, povezanost između niskog serumskog cinka i pojave *alopecie* još uvijek nije u potpunosti razriješena. Jedna od teza je da cink kao kofaktor metaloenzima ima važnu ulogu u gotovo svim aspektima metabolizma koji se odigravaju u svim organima ljudskog tijela, uključujući i kožu (14), pri čemu se nasljedni i stečeni nedostatak cinka manifestira u vidu različitih kožnih oboljenja kao što su primjerice *akrodermatitis enteropatica* te gubitak kose (6,7). Nekoliko je studija pokazalo da uzimanje spojeva s cinkom poboljšava rast kose (9,12, 14). Danas se koriste različiti oblici terapije *alopecie areate* vezani uz dodatni unos cinka. Studije su pokazale da posebno oralno uzimanje cink-sulfata (5mg/kg/dan) u tri dnevne doze daje dobar odgovor. Slijedom ove terapije dolazi do kompletnog ponovnog rasta kose dva mjeseca nakon početka uzimanja cink-sulfata. Pretpostavlja se da je mehanizam djelovanja lijeka preko indirektnog antioksidativnog i imunološkog učinka (12).

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost nedostatka cinka među oboljelima od *alopecie areate* te evaluirati dobivene rezultate u odnosu na demografske osobine oboljelih.

Tablica 1. Utvrđene vrijednosti serumskih koncentracija cinka kod ispitanika u odnosu na referentne vrijednosti te spol ispitanika.

Spol	Vrijednosti serumskih koncentracija cinka u odnosu na referentne vrijednosti		Ukupno
	Ispod referentnih vrijednosti	Unutar referentnih vrijednosti	
Muško	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11
Žensko	20 (51,3%)	19 (48,7%)	39
Ukupno	25	25	50

MATERIJAL I METODE

Provedeno istraživanje bilo je ustrojeno je kao tipična metoda istraživanja presjeka ili prevalencije (15) te je trajalo u razdoblju od siječnja do srpnja 2013. godine. Za provođenje predloženog istraživanja dobivena je privola Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek. U istraživanje je ukupno bilo uključeno 50 pacijenata (prosječne dobi $39,5 \pm 17,8$ godina, 22,0% muškaraca i 78,0% žena) kojima je u spomenutom razdoblju u KBC Osijek bila postavljena dijagnoza *alopecie areate*. Za potrebe ovog istraživanja iskoristili su se demografski podatci ispitanika (spol, dob, mjesto stanovanja) te su svim ispitanicima bile utvrđene vrijednosti serumskih koncentracija cinka. Vrijednosti serumskih koncentracija cinka utvrđene su spektrofotometrijski direktnom kolorimetrijskom metodom bez deproteinizacije na biokemijskom analizatoru Olympus AU 680.

Demografski podatci te podatci dobiveni laboratorijskom analizom krvi ispitanika obrađeni su metodama deskriptivne statistike. Izračunate su proporcije, a za njihovu usporedbu primijenjen je Fisherov egzaktni test. Granica statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$. U obradi podataka korišten je statistički softver SPSS za Windows, verzija 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

REZULTATI

Među svim ispitanicima bilo je 22,0% (11/50) muškaraca prosječne dobi $34,9 \pm 20,6$ godina i 78,0% (39/50) žena prosječne dobi $40,8 \pm 17,0$ godina. Ispitanici su prema dobi podijeljeni u četiri dobne skupine, pri čemu je skupini 0-18 godina pripadalo 14,0% (7/50) ispitanika, skupinama 19-38 godina te 39-58 godina pripadalo je po 34,0% (17/50) ispitanika dok je skupini 59-72 godine pripadalo 18,0% (9/50) ispitanika. Među svim ispitanicima bilo je 56,0% (28/50) ispitanika koji žive u gradu te 44,0% (22/50) ispitanika koji žive na selu. Laboratorijskom obradom seruma ispitanika utvrđeno je kako je srednja vrijednost svih izmjerenih koncentracija cinka bila $10,50 \pm 1,32 \mu\text{mol/l}$ (min $7,80 \mu\text{mol/l}$, a max $13,40 \mu\text{mol/l}$). Usporedbom izmjerenih vrijednosti serumskih koncentracija cinka s referentnim vrijednostima cinka u serumu, utvrđeno je kako je 50,0% (25/50) ispitanika imalo vrijednosti serumskih koncentracija cinka ispod, a 50,0% (25/50) ispitanika unutar referentnih vrijednosti. Kod niti jednog ispitanika izmjerene serumske koncentracije cinka nisu bile iznad referentnih vrijednosti cinka u serumu.

Promatrajući izmjerene vrijednosti serumskih koncentracija cinka prema spolu ispitanika, utvrđeno je kako je od ukupno 11 muškaraca, njih 45,5% (5/11) imalo serumske koncentracije cinka ispod, a njih 54,5% (6/11) unutar referentnih vrijednosti. Od ukupno 39 ženskih ispitanica uključenih u istraživanje, njih 51,3% (20/39) imalo je serumske koncentracije cinka ispod referentnih vrijednosti, a njih 48,7% (19/39) unutar referentnih vrijednosti. Utvrđena razlika među spolovima nije bila statistički značajna (Fisherov egzaktni test; $p=1,000$) (Tablica 1).

Gledajući izmjerene vrijednosti serumskih koncentracija cinka prema dobnoj skupini ispitanika, utvrđeno je kako je najviše ispitanika sa serumskim koncentracijama cinka ispod referentnih vrijednosti bilo u dobnim skupinama 19-38 godina (58,8%) te 39-58 godina (52,9%), a najmanje u dobnoj skupini 0-18 godina (28,6%), pri čemu utvrđene razlike prema dobnim skupinama nisu bile statistički značajne (Fisherov egzaktni test; $p=0,617$) (Tablica 2).

Tablica 2. Utvrđene vrijednosti serumskih koncentracija cinka kod ispitanika u odnosu na referentne vrijednosti te dobnu skupinu kojoj ispitanici pripadaju.

Dobna skupina	Vrijednosti serumskih koncentracija cinka u odnosu na referentne vrijednosti		Ukupno
	Ispod referentnih vrijednosti	Unutar referentnih vrijednosti	
0–18 godina	2 (28,6 %)	5 (71,4%)	7
19–38 godina	10 (58,8%)	7 (41,2%)	17
39–58 godina	9 (52,9%)	8 (47,1%)	17
59–72 godina	4 (44,4%)	5 (55,6%)	9
Ukupno	25	25	50

Promatrajući izmjerene vrijednosti serumskih koncentracija cinka prema mjestu stanovanja ispitanika, utvrđeno je kako je 50,0% (28/50) ispitanika koji žive u gradu te 50,0% (11/22) ispitanika koji žive na selu imalo serumske koncentracije cinka ispod referentnih vrijednosti.

RASPRAVA

Provedeno istraživanje pokazalo je kako je srednja vrijednost izmjerenih koncentracija cinka u serumu kod svih ispitanika iznosila $10.50 \pm 1.32 \mu\text{mol/l}$, što je unutar referentnih vrijednosti za cink ($10.40-16.40 \mu\text{mol/l}$), iako pri donjoj granici referentnih vrijednosti. Istraživanjem je nadalje utvrđeno kako 50% oboljelih od *alopecie areate* ima snižene vrijednosti serumskog cinka dok su kod 50% oboljelih izmjerene vrijednosti cinka bile unutar referentnih vrijednosti, čime se može zapravo i objasniti prethodno spomenuta srednja vrijednost izmjerenih koncentracija cinka koja je pri donjoj granici referentnih vrijednosti za cink. Pri raz-

matranju dobivenih rezultata, treba uzeti u obzir kako za ispitanike čije su vrijednosti serumskih koncentracija cinka unutar referentnih vrijednosti nemamo podataka jesu li već koristili terapiju za *alopeciu areatu* te je li u terapiju bio uključen i cink u obliku cink-sulfata. Uz to, za sve ispitanike ne postoje podatci o tome uzimaju li bilo kakve vitaminsko-mineralne dodatke prehrani u koje je uvršten i cink. Sve spomenuto utječe dakako na serumsku koncentraciju cinka te je moguće objašnjenje prethodno spomenutog rezultata ovog istraživanja. Zbog svega toga, provedeno je istraživanje djelomično potvrdilo rezultate sličnih istraživanja koja su utvrdila kako se kod oboljelih od *alopecie areate* češće nalaze snižene koncentracije cinka u serumu (9-14).

Istraživanje je nadalje pokazalo kako je nedostatak cinka češći kod žena oboljelih od *alopecie areate* (51,3%) nego li kod muškaraca (45,5%), što pokazuje i neke druge studije (16,17). Međutim, ta razlika između spolova mogla bi se objasniti prehranbenim navikama žena odnosno muškaraca jer je poznato da muškarci češće i više konzumiraju namirnice životinjskog porijekla bogate cinkom nego žene (18). Nažalost, ovo istraživanje nije uključilo prikupljanje podataka o prehranbenim navikama ispitanika pa se u tom

smislu za ispitanike uključene u ovo istraživanje ne može jasno reći je li to mogući razlog zbog kojeg je kod žena oboljelih od *alopecie areate* češće utvrđen nedostatak cinka.

Provedeno je istraživanje nadalje utvrdilo kako je nedostatak cinka bio najčešći među ispitanicima oboljelim od *alopecie areate* koji su pripadali dobnim skupinama 19-38 godina (58,8%) te 39-58 godina (52,9%), a to su ujedno i dobne skupine kojoj je pripadala većina (odnosno čak 68,0%, 34/50) ispitanika uključenih u istraživanje zbog čega se također može reći kako je i ovo istraživanje zapravo potvrdilo da kod većine bolesnika oboljelih od *alopecie areate* zapravo postoji nedostatak cinka što su potvrdila i slična istraživanja provedena drugdje u svijetu (16,19).

Postoje određena ograničenja u samom postupku istraživanja koje treba uzeti u obzir prilikom interpretacije rezultata. To se, prije svega, odnosi na samu veličinu uzorka koji je obuhvaćen (a poželjno bi bilo da se istraživanje provede na većoj populaciji oboljelih). Uz to, nedostatak istraživanja je

i izostanak primjene anketnog upitnika kojim bi se dobili dodatni anamnestički podatci o ispitanicima (iz osobne i obiteljske anamneze), potom podatci o provedenoj terapiji ispitanika (koja je eventualno uključivala cink-sulfat), zatim podatci o uzimanju vitaminsko-mineralnih dodataka prehrani koji sadrže cink te podatci o prehranbenim navikama ispitanika i razini stresa kojoj su ispitanici svakodnevno izloženi.

Zaključak

Uzimajući u obzir dobivene rezultate te sva ograničenja provedenog istraživanja, može se reći kako je ono također ukazalo na moguću povezanost nedostatka cinka te alopecie areate slijedom čega ovo istraživanje može poslužiti kao baza podataka za buduća istraživanja vezana uz ovu problematiku na području Republike Hrvatske.

LITERATURA

- Lothar Thomas. *Clinical Laboratory Diagnostics, Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. TH – Books Verlagsgesellschaft mbH; Frankfurt 1998, 347-9.
- Čvorišćec D, Čepelak I. *Štrausova medicinska biokemija*. Medicinska naklada, Zagreb 2009, 405-7.
- Formigari A, Irato P, Santon A. *Zinc, Antioxidant Systems and Metallothionein in Metal Mediated-Apoptosis: Biochemical and Chytochemical Aspects*. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2007, 146: 443-59.
- Sentinel Diagnostics. *Direct Colorimetric Determination Without Deproteinization of Zinc (Zn) Concentration in Serum, Plasma and Seminal Fluid*. Sentinel Diagnostics, Milano 2011.
- Yanagisawa H. *Zinc Deficiency and Clinical Practice-Validity of Zinc Preparations*. Yakugaku Zasshi. 2008, 128: 333-9.
- Kumar P, Lal NR, Mondal AK, Mondal A, Gharami RC, Maiti A. *Zinc and Skin: A Brief Summary*. Dermatol Online J. 2012, 18: 1.
- Majin I, Keen A. *Management of Alopecia Areata: An Update*. BJMP, 2012, 5: a530.
- Dobrić I. i suradnici. *Dermatovenerologija*. Grafoplast, Zagreb 2005, 285-7.
- Bhat YJ, Manzoor S, Khan AR, Qayoom S. *Trace Elements Levels in Alopecia Areata*. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2009, 75: 29-31.
- Park H, Kim CW, Kim SS, Park CW. *The Therapeutic Effect and the Changed Serum Zinc Level After Zinc Supplementation in Alopecia Areata Patients Who Had a Low Serum Zinc Level*. Ann Dermatol. 2009, 21: 142-6.
- Al-Jaff ANE. *Role of Serum Zinc and Cooper and Zinc / Cooper Ratio in Alopecia Areata*. Iraqi J Parma Sci. 2005, 14: 47-51.
- Sharquie KE, Noaimi AA, Shwail ER. *Oral Zinc Sulphate in Treatment Of Alopecia Areata (Double Blind; Cross-Over Study)*. J Clin Exp Dermatol Res. 2012, 3: 1-4.
- Iyanda AA. *Serum Elements Status of Androgenetic Alopecia Subjects Exposed to Cigarette Smoke Or Alcohol*. JE-TEAS. 2012, 3: 702-7.
- Al-Rubayee WTS. *Trace Elements Levels in Serum and Hair Of Patients with Vitiligo and Alopecia Areata*. Karbala J Med. 2011, 4: 1117-21.
- Kolčić I, Biloglav Z. *Presječno istraživanje*, u: Kolčić I, Vorko-Jović A, ur. *Epidemiologija*. Medicinska naklada, Zagreb 2012, 55-64.
- Amirnia M, Sinafar S, Sinafar H, Nuri M, Sadeghi AT. *Assessment of Zinc And Copper Contents in the Hair and Serum and Also Superoxide Dismutase, Glutathion Peroxidase and Malondi Aldehyde in Serum in Androgenetic Alopecia and Alopecia Areata*. Life Sci J. 2013, 10: 204-9.
- Tobin DJ. *The Genetically Programmed Hair Growth Cycle and Alopecia: What Is There To Know?* Expert Rev Dermatol. 2006, 1: 413-28.
- Miloloža A. *Serumske koncentracije cinka kod oboljelih od alopecie areate*. Završni rad. Medicinski fakultet, Osijek 2013.
- Sharma VK, Dawn G, Kumar B. *Profile of Alopecia Areata in Northern India*. Int J Dermatol. 1996, 35: 22-7.

Adresa za dopisivanje

Izv. prof. dr. sc. **Maja Miškulin**, dr. med.
Sveučilište u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek
Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, Hrvatska
tel. +385/91/566-08-87
e-mail: miskulin.maja@gmail.com