

Úloha zinku v ženskej neplodnosti

P. Svitok, M. Molčanová, I. Stenová, P. Harbulák

Súhrn

Neplodnosť predstavuje významný problém v modernej spoločnosti, pričom sa na ňom podieľajú obe pohlavia približne rovnakým dielom. S ohľadom na značnú komplikovanosť ženskej neplodnosti je jej diagnostika a liečba značne náročná. Zinok má dokázateľne priaznivé účinky na mužskú aj ženskú plodnosť. Je nevyhnutný pre stabilizáciu a syntézu DNA, chráni pred oxidačným stresom, a tak vytvára vhodné prostredie pre vývin embrya. Naopak jeho nízke koncentrácie boli pozorované u žien trpiacich neplodnosťou a podstupujúcich IVF liečbu.

Kľúčové slová

ženská neplodnosť – reaktívne formy kyslíka – vývoj embrya – oocyt – zinok

Summary

The role of zinc in female infertility. Infertility is a major problem in modern society, involving both sexes in equal measure. Given its complexity, female infertility, diagnosis and treatment are quite challenging. Zinc has proven beneficial effects on both male and female fertility. It is essential for the synthesis and stabilisation of the DNA, protection against oxidative stress and it creates a suitable environment for embryo development. On the other hand, low zinc concentrations were observed in women suffering from infertility or undergoing IVF treatment.

Keywords

female infertility – reactive oxygen species – embryo development – oocyte – zinc

ÚVOD

Neplodnosť predstavuje v súčasnosti závažný medicínsky a socio-ekonomický problém, postihujúci mužov aj ženy na celom svete. Problém s počatím potomka vedie u partnerov často k pocitom úzkosti, depresiám či izolácii [1,2]. Neplodnosť páru môže byť dôsledkom poruchy u muža aj ženy, pričom sa podieľajú na tomto probléme približne rovnakým dielom [3].

U muža je najčastejšou príčinou sterility zhoršená kvalita spermií [4]. Ženská neplodnosť je v tomto smere oveľa komplikovanejšia. Môže zahŕňať poruchy folikulogenézy, ovulačného cyklu, priechodnosti a funkcie vajčkovodov, čo môže ovplyvňovať včasný vývoj embrya a jeho následnú implantáciu. Príčiny týchto porúch môžu mať navyše rozmanitý pôvod [5], čo ešte väčšmi komplikuje diagnostiku a liečbu.

BIOLOGICKÉ ÚČINKY ZINKU

Zinok (Zn) je po železe druhým najčastejším stopovým prvkom v ľudskom

organizme. Nachádza sa v každej bunke ľudského tela. U cicavcov má nezastupiteľnú úlohu počas celého ontogenetického vývoja. Presný počet enzýmov, v ktorých má zinok úlohu kofaktora, sa podľa rôznych literárnych zdrojov mierne líši. Ide o vyše 200 enzýmov [6] vrátane tých, ktoré patria do rodiny karbonylových anhydráz. Tie zodpovedajú za metyláciu DNA a prevenciu oxidačného stresu. Zinok sa silno viaže hlavne na proteíny bohaté na cysteín. Chráni tak tiolové skupiny pred nežiaducimi interakciami s iónmi železa, ktoré produkujú voľné radikály. Týmto mechanizmom chráni membrány pred nežiaducou oxidáciou [6–7].

ZINOK A NEPLODNOSŤ

Nedávne štúdie vplyvu mikronutrientov na mužskú plodnosť jednoznačne potvrdili ich pozitívny efekt na kvalitatívne a kvantitatívne parametre spermií. Veľká časť účinkov spočívala predovšetkým v znížení oxidačného stresu a ochrane pred poškodením DNA spermií [8]. Skú-

maním vplyvu mikronutrientov na ženskú fertilitu sa venuje len limitované množstvo vedeckých prác. Dostupné **závery výskumov** však **preukázali jednoznačne pozitívny vplyv** takejto **suplementácie v období pred počatím na celkovú fertilitu, embryogenézu, aj priebeh tehotnosti** [9–11].

Vedecké štúdie preukázali, že **zinok stabilizuje konformáciu DNA** prostredníctvom enzýmov, ktoré zodpovedajú za reparáciu DNA, a to hlavne počas skoršej embryogenézy [12–14]. Zároveň sa zúčastňuje na tvorbe a stabilizácii natívnej štruktúry DNA, RNA a ribozómov. V neposlednom rade je **súčasťou enzýmov, ktoré zabezpečujú replikáciu DNA** [15]. Proteíny zinkových prstov sú tiež zapojené do genetickej expresie steroidných hormónov [16].

Transkripcia DNA je dôležitou súčasťou vývoja zárodočných buniek, preto je **zinok pravdepodobne veľmi dôležitý pre reprodukciu** [10]. Niektoré **pozorovania ukázali nižšie koncentrácie zinku u pacientok, ktoré podstupujú IVF**

(*in vitro* fertilizácia) v porovnaní s kontrolnou skupinou žien. Rozdiely sa úplne vytratil, keď sa týmto ženám podával zinok v dávke aspoň 7,5 mg na deň [17].

DEFICIT ZINKU V ŽENSKÉJ REPRODUKCIÍ

Štúdie zamerané na vzťah medzi deficitom zinku a ženskou plodnosťou sú pomerne veľmi zriedkavé. Ng SC et al analyzovali koncentrácie zinku, vápnika a medi vo folikulárnej tekutine u 33 žien, ktoré podstúpili IVF v Singapure. Tieto koncentrácie nijako nekorelovali s veľkosťou folikulov a pravdepodobne priamo nereflektujú zrelosť oocyty [18]. Napriek tomu sa zdá, že deficit zinku a neplodnosť spolu úzko súvisia. Ronaghy a Halsted v prípadovej štúdii pozorovali u dvoch žien vo veku 19 a 20 rokov, ktoré trpeli na nutričný dwarfizmus, oneskorený sexuálny vývoj. Týmto ženám chýbalo pubické ochlpenie, nemali vyvinuté prsné žľazy a mali extrémne nízke hladiny zinku v plazme a erytrocytoch. Po suplementácii zinkom došlo u nich k prvému menštruačnému krvácaniu a rastu pubického ochlpenia [19]. Podobne pozorovali dlhotrvajúcu neplodnosť u siedmich, normálne sexuálne vyvinutých žien s celiakiou. Tieto ženy mali normálny menštruačný cyklus, ale nižšie koncentrácie zinku v sére [20].

ÚLOHA ZINKU V OVÁRIÁCH

Koncentrácie zinku v sére sú skoro dvojnásobne vyššie ako vo folikulárnej tekutine. Vysoká expresia génov pre transportéry zinku v oocytoch naznačuje aktívny transport zinku v priebehu predimplantačného vývoja [6]. Prostredníctvom svojho zapojenia do proteínov obsahujúcich zinkové prsty reguluje génovú expresiu a kontroluje apoptózu. Vplyvom mechanizmov, ktoré kontrolujú stabilitu genómu, môže mať zinok nezastupiteľnú úlohu v reprodukcii a plodnosti.

Zinok je dôležitým kofaktorom vo folátovom cykle, kde sa zapája do premeny homocysteínu na metionín. Homocysteín zhoršuje inkorporáciu metionínu a aj normálne metylačné reakcie [21].

Jeho vysoké hladiny sa spájajú s nízkou kvalitou oocytov, potratmi a kongenitálnymi malformáciami plodu [22]. Navyše, ľudské oocyty majú veľmi limitovanú kapacitu premeny homocysteínu. Niektoré dráhy u nich úplne chýbajú. Napríklad dráha za prítomnosti betaínu, ktorá závisí od zinku, je v oocytoch veľmi slabšie exprimovaná [6].

PROTEKTÍVNE ÚČINKY ZINKU V REPRODUKČNOM SYSTÉME

Zinok zohráva dôležitú úlohu v prevencii tvorby kyslíkových radikálov počas prvého delenia embrya. Zinkové enzýmy, napríklad superoxid dismutáza (SOD), je lokalizovaná nielen v cytoplazme ľudských oocytov, ale aj vo vajčkovodoch [23,24] a v okolitom prostredí predimplantovaného embrya počas celej jeho cesty až do maternice [25]. Zdá sa, že kontrola produkcie voľných radikálov je nevyhnutná vo všetkých fázach vývoja embrya. To dokazujú aj experimenty na geneticky manipulovaných myšiach, u ktorých znížená aktivita folikulárnej SOD viedla k nižšiemu počtu narodených mláďat [26–27].

Aeróbne bunky si vytvorili vlastný systém ochrany a kontroly v prenose voľných radikálov, pričom SOD predstavuje prvú ochrannú líniu. Je nevyhnutná kvôli intenzívnemu metabolizmu buniek granulózy, ktorý v spojení s vysokým počtom makrofágov a neutrofilov v stenách folikulov zvyšuje vo folikulárnej tekutine tvorbu aktívnych voľných radikálov [28]. Tie môžu poškodiť biomolekuly vrátane DNA, a tak pôsobiť mutagénne a karcinogénne [17].

ZÁVER

Zinok plní nezastupiteľnú úlohu vo vývoji pohlavných žliaz, udržiavaní normálnych hladín pohlavných hormónov a ich receptorov. Má vplyv na dozrievanie samčích a samičích pohlavných buniek a ako kofaktor enzýmov zabezpečuje priaznivé prostredie pre vývoj embrya vo všetkých jeho štádiách [6,17,29]. Suplementácia zinkom predstavuje veľmi jednoduchý a účinný spôsob prevencie negatív-

nych účinkov jeho deficitu. Vzhľadom na diskrepanciu v absorpcii jednotlivých foriem zinku v gastrointestinálnom trakte po perorálnom podávaní [15] je nutné na jeho suplementáciu zvoliť vhodný prípravok. Naviazanie zinku na kyselinu orotovú, ako dihydrát zinkumrotátu, významne uľahčuje jeho vstrebávanie [30] a predstavuje vhodný spôsob suplementačnej liečby. Vzhľadom na dokázané priaznivé účinky liečiv obsahujúcich ľahko vstrebateľný zinok je vhodné v období plánovaného počatia zvýšiť jeho príjem u oboch pohlaví.

Literatúra

1. Cui W. Mother or nothing: the agony of infertility. Bull World Health Organ 2010; 88(12): 881–882. doi: 10.2471/BLT.10.011210.
2. Chachamovich JR, Chachamovich E, Ezer H et al. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. J Psychosom Obstet Gynaecol 2010; 31(2): 101–110. doi: 10.3109/0167482X.2010.481337.
3. Brugh VM 3rd, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. Med Clin North Am 2004; 88(2): 367–385.
4. Svitok P, Molčanová M, Stenová I et al. Úlohy zinku v procese reprodukcie. Súč Klin Pr 2016; 2: 33–35.
5. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics. Physiol Rev 2016; 96(3): 873–909. doi: 10.1152/physrev.00023.2015.
6. Ménéz Y, Pluntz L, Chouteau J et al. Zinc concentrations in serum and follicular fluid during ovarian stimulation and expression of Zn²⁺ transporters in human oocytes and cumulus cells. Reprod Biomed Online 2011; 22(6): 647–652. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.03.015.
7. Zago MP, Oteiza PI. The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. Free Radic Biol Med 2001; 31(2): 266–274.
8. Ross C, Morriss A, Khairy M et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reprod Biomed Online 2010; 20(6): 711–723. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.03.008.
9. Cetin I, Berti C, Calabrese S. Role of micronutrients in periconceptional period. Hum Reprod Update 2010; 16(1): 80–95. doi: 10.1093/humupd/dmp025.
10. Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. Hum Reprod Update 2007; 13(2): 163–174.
11. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J et al. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. Hum Reprod Update 2008; 14(4): 345–357. doi: 10.1093/humupd/dmn011.
12. Jaroudi S, Kakourou G, Cawood S et al. Expression profiling of DNA repair genes in human oocytes and blastocysts using microarrays. Hum Reprod

2009; 24(10): 2649–2655. doi: 10.1093/humrep/dep224.

- 13.** Ménézó Y Jr, Russo G, Tosti E et al. Expression profile of genes coding for DNA repair in human oocytes using pan genomic microarrays, with a special focus on ROS linked decays. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24(11): 513–520.
- 14.** Ménézó Y, Dale B, Cohen M. DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review. *Zygote* 2010; 18(4): 357–365. doi: 10.1017/S0967199410000286.
- 15.** Barrie SA, Wright JV, Pizzorno JE et al. Comparative absorption of zinc picolinate, zinc citrate and zinc gluconate in humans. *Agents Actions* 1987; 21(1–2): 223–238.
- 16.** Favier AE. The role of zinc in reproduction. *Hormonal mechanisms. Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 363–382.
- 17.** Özkaya MO, Naziroğlu M, Barak C et al. Effects of multivitamin/mineral supplementation on trace element levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization (IVF). *Biol Trace Elem Res* 2011; 139(1): 1–9. doi: 10.1007/s12011-010-8637-x.
- 18.** Ng SC, Karunanithy R, Edirisinghe WR et al. Human follicular fluid levels of calcium, copper and zinc. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 23(2): 129–132.
- 19.** Ronaghy HA, Halsted JA. Zinc deficiency occurring in females. Report of two cases. *Am J Clin Nutr* 1975; 28(8): 831–836.
- 20.** Jameson S. Effects of zinc deficiency in human reproduction. *Acta Med Scand Suppl* 1976; 593: 1–89.
- 21.** Ménézó Y, Khatchadourian C, Gharib A et al. Regulation of S-adenosyl methionine synthesis in the mouse embryo. *Life Sci* 1989; 44(21): 1601–1609.
- 22.** Ocal P, Ersoylu B, Cepni I et al. The associations between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(4): 299–304. doi: 10.1007/s10815-012-9709-y.
- 23.** El Mouatassim S, Guérin P, Menezó Y. Mamalian oviduct and protection against free oxygen radicals: expression of genes encoding antioxidant enzymes in human and mouse. *Eur J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2000; 89(1): 1–6.
- 24.** Guérin P, El Mouatassim S, Ménézó Y. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Hum Reprod Update* 2001; 7(2): 175–189.
- 25.** Patek E, Hagenfeldt K. Trace elements in the human fallopian tube epithelium. Copper, zinc, manganese and potassium in the menstrual cycle. *Int J Fertil* 1974; 19(2): 85–88.
- 26.** Ho YS, Gargano M, Cao J et al. Reduced fertility in female mice lacking copper-zinc superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1998; 273(13): 7765–7769.
- 27.** Matzuk MM, Dionne L, Guo Q et al. Ovarian function in superoxide dismutase 1 and 2 knockout mice. *Endocrinology* 1998; 139(9): 4008–4011.
- 28.** Agarwal A, Aponte-Mellado A, Prekumar BJ et al. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 49. doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
- 29.** Wu FY, Wu CW. Zinc in DNA replication and transcription. *Annu Rev Nutr* 1987; 7: 251–272.
- 30.** Mináriková D, Minárik P, Foltán V. Zinok a prechladnutie – hodnotenie poradenstva metódou „mystery customer“. *Súč Klin Pr* 2015; 2: 26–31.

Mgr. Pavel Svitok
RNDr. Miriama Molčanová
MUDr. Iveta Stenová, PhD.
MUDr. Peter Harbulák, PhD.
 GYN – FIV, a. s.

Centrum pre gynekológiu, urológiu
 a asistovanú reprodukciu, Bratislava
 miriama.molcanova@gyn-fiv.sk

Zinkorot®

Dajte svojmu vnútru vzácny dar

2 prírodné látky

KYSELINA OROTOVÁ



ZINOK

Zinok prispieva k správne
fungovaniu imunitného systému

- voľnopredajný **liek**
- jednoduché dávkovanie
- vysoká koncentrácia:
25 mg zinku v 1 tablete
- tablety s deliacou ryhou



Skrátená písomná informácia pre používateľa lieku Zinkorot.

Čo Zinkorot obsahuje: Liečivo je dihydrát zinkumrotátu. Každá tableta obsahuje 157,36 mg dihydrátu zinkumrotátu (zodpovedá 25 mg zinku). **Čo je Zinkorot a na čo sa používa:** Zinkorot ako doplnok zinku sa používa na liečbu nedostatku zinku v prípadoch, ak bežnou diétou nie je možné zabezpečiť jeho dostatočný príjem. Zinok zohráva dôležitú úlohu pri funkcii imunitného systému, celistvosti kože, hojení rán, chuti a čuchu, funkcii štítnej žľazy, raste a vývoji tela, dozrievaní semenníkov, neurologickej funkcii a účinku inzulínu (hormónu, ktorý riadi energetické pochody a metabolizmus glukózy (cukrov)). Zinok je potrebný pre správny vývoj mozgu a jeho fungovanie, pretože bolo preukázané, že jeho nedostatok alebo nadbytok sa podieľa na zmenách v správaní sa, abnormálnom vývoji centrálného nervového systému a vzniku neurologických ochorení. **Ako užívať Zinkorot:** Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Zinkorot sa užíva cez ústa, zapíja sa dostatočným množstvom tekutiny po dostatočnom odstupe od príjmu jedla. Každá tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice. Zinkorot sa nesmie užívať spolu s jedlom. **Zvyčajná dávka u dospelých a dospievajúcich (vo veku 12 - 17 rokov) je:** Odporúčaná dávka je 12,5 - 25 mg zinku (zodpovedá polovici tablety až 1 tablete Zinkorotu) denne. **Použitie u detí:** U detí vo veku 6 - 11 rokov je odporúčaná dávka 12,5 mg zinku (zodpovedá polovici tablety Zinkorotu) denne. Detom sa liek môže podávať len v prípade, ak sú schopní

liek bezpečne prehltnúť. **Deti mladšie ako 6 rokov sa nemajú liečiť Zinkorotom.** Pre túto vekovú skupinu sú vhodnejšie iné liekové formy. Dĺžka liečby závisí od dosiahnutia úspechu liečby. Poradte sa, prosím, so svojim lekárom alebo lekárnikom. **Neužívajte Zinkorot ak** ste alergický (precitlivený) na zinkumrotát, zinok alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku. **Ako vyzerá Zinkorot a obsah balenia:** Zinkorot sú biele obojstranne ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Zinkorot je dostupný v balení po 50 tabliet. **Dátum revízie textu:** December 2012. **Spôsob vydaja:** Voľnopredajný liek.

Pred použitím lieku sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom a pozorne si prečítajte, prosím, písomnú informáciu pre používateľov dostupnú na www.sukl.sk alebo na adrese:

NOVINKA

Syntrival®

Na zdravý prietok krvi*

POVZBUDIVO PRÍRODNÁ STAROSTLIVOSŤ

Na zdravý prietok krvi



**VEDECKY
preukázané
a certifikované***

- jedna tableta obsahuje **150 mg účinnej látky WSTC II**
- balenie obsahuje 30 tabliet
- užíva sa **1 tableta denne** a možno ho užívať **bez obmedzenia**

* **EFSA vedecky preukázaný a certifikovaný účinok** - vo vode rozpustný paradajkový koncentrát (WSTC) I a II pomáha udržiavať normálne zhlukovanie krvných doštičiek, čím prispieva k zdravému prietoku krvi.

viac na www.syntrival.sk

Syntrival® je výživový doplnok a nepoužíva sa ako náhrada za lieky na riedenie krvi predpísané lekárom, ako je napríklad kyselina acetylsalicylová. Mechanizmus účinku Syntrivalu na krvný prietok sa nemôže porovnávať s mechanizmom účinku liekov na riedenie krvi. **Syntrival®** neobsahuje gluten, laktózu, fruktózu ani umelé farbivá. **Syntrival®** sa odporúča užívať denne ako doplnok k znenám životného štýlu. **Syntrival®** obsahuje jedinečný komplex účinných látok z rôsolu obklopujúceho paradajkové semienka. **Upozornenie:** Stanovená odporúčaná denná dávka sa nesmie presiahnuť. Prípravok sa nesmie používať ako náhrada rozmanitej stravy a zdravého životného štýlu. **Uchovávanie:** Uchovávať mimo dosahu detí na suchom mieste pri teplote do 25 °C a chrániť pred priamym slnečným žiarením. Dostupný len **v lekárňach**.

Literatúra:

Písomná informácia pre používateľa Syntrival®

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Scientific Opinion on the modification of the authorisation of a health claim related to water-soluble tomato concentrate and helps to maintain a healthy blood flow and benefits circulation pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006 following a request in accordance with Article 19 of the Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010; 8(7):1689. [9 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1689

EFSA: Európsky úrad pre bezpečnosť potravín

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, P. O. BOX 194, 830 00 Bratislava 3, 02/44 88 99 20, info@woerwagpharma.sk, www.woerwagpharma.sk

