

The role of zinc in skin physiology – relevance for the pathogenesis and treatment of vitiligo

Rola cynku w prawidłowym funkcjonowaniu skóry – znaczenie w patogenezie i leczeniu bielactwa nabytego

Marianna Emilia Kaczmarek¹, Adam Wetniak¹, Rafał Czajkowski²

¹Students' Scientific Club of Dermatology, Department of Dermatology and Venereology, Ludwik Rydygier Medical College in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

²Department of Dermatology and Venereology, Ludwik Rydygier Medical College in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

¹Studenckie Koło Naukowe Dermatologii przy Katedrze Dermatologii i Wenerologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

²Katedra Dermatologii i Wenerologii, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2023, 110, 142–150
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127829>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. n. med.
Rafał Czajkowski
Katedra Dermatologii
i Wenerologii
Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera
Uniwersytet Mikołaja Kopernika
Bydgoszcz, Polska
tel. +48 52 585 38 67
e-mail: r.czajkowski@cm.umk.pl

ABSTRACT

Zinc is a key micronutrient of the skin, where it is responsible, among others, for regulating the processes of melanocyte proliferation, maturation, and differentiation. Recent research has revealed a possible link between zinc levels and the pathogenesis and severity of vitiligo. Zinc deficiency disrupts the activity of immune system cells, which can lead to autoimmunity, melanocyte destruction, and formation of depigmented patches. Numerous studies have found a statistically significant reduction in zinc levels in sera of patients with vitiligo compared to the healthy population. However, the mechanism by which reduced zinc levels might influence the development and severity of depigmented lesions remains unclear. There is no evidence to suggest any benefits of zinc supplementation in vitiligo patients, there are currently no clear guidelines on whether and how zinc supplements should be used in this population. Further research is needed to determine the potential advantage of combining zinc supplementation with commonly used vitiligo treatments.

Key words: zinc, vitiligo, melanocytes.

STRESZCZENIE

Cynk jest kluczowym mikroelementem w skórze, gdzie odpowiada między innymi za udział w procesach proliferacji, dojrzewania oraz różnicowania melanocytów. Badania z ostatnich lat wskazują na możliwy związek między stężeniem cynku w organizmie i patogenezą oraz nasileniem zmian w bielactwie nabytym. Niedobór cynku zaburza aktywność komórek układu immunologicznego, co może prowadzić do autoimmunizacji i niszczenia melanocytów oraz powstawania zmian depigmentacyjnych. Liczne prace wskazują na statystycznie znaczące zmniejszenie stężenia cynku u pacjentów z bielactwem nabytym, w porównaniu ze zdrową populacją. Jednak mechanizm, w jakim obniżone stężenie cynku mogłoby wpływać na rozwój i nasilenie zmian

depigmentacyjnych, jest nieznany. Ze względu na brak dowodów sugerujących korzyści z suplementacji preparatami cynku u pacjentów z bielactwem nabytym, nie ma obecnie jednoznacznych wytycznych dotyczących zasad suplementacji tym mikroelementem. Konieczne są dalsze badania nad możliwym zastosowaniem suplementacji cynkiem, w połączeniu z powszechnie stosowanymi metodami leczenia bielactwa nabytego.

Słowa kluczowe: cynk, bielactwo nabyte, melanocyty.

INTRODUCTION

Vitiligo is a skin disease that is characterized by selective loss of melanocytes, leading to the formation of hypopigmented spots. The prevalence of the disorder is estimated at 0.5–4% of the world's population. In recent years, significant progress has been made in understanding the pathogenesis of vitiligo. Research findings highlight the involvement of autoimmune and autoinflammatory processes and melanocyte apoptosis associated with oxidative stress, which disrupt melanin synthesis [1–3]. Zinc is one of the micronutrients that are essential for maintaining the homeostasis of the human body. It is involved in autoimmune processes, melanin synthesis, and oxidative stress reduction. Over the past 50 years, tremendous progress has been made in understanding the metabolism of zinc in humans, both in clinical and basic sciences. Zinc is the second most common trace metal in the human body after iron [4]. Reduced zinc levels have been observed in various dermatoses including psoriasis, acne vulgaris, and leprosy [5, 6]. Since zinc also contributes to a significant extent to normal melanocyte function, it is pertinent to consider the role of zinc in vitiligo. Despite advances in medicine, it is still not possible to achieve satisfactory repigmentation in many vitiligo patients, so new pathogenetic factors associated with disease onset and progression are constantly being sought. One of the factors identified in the literature as being potentially linked with vitiligo is the body zinc level [7–10].

The article aims to highlight the importance of zinc for the healthy functioning of the human body, present the effects of zinc deficiency and excess, and outline the link between zinc and the pathogenesis and severity of lesions in vitiligo.

ROLE OF ZINC IN THE SKIN

Zinc is an essential intracellular micronutrient, with a particularly important role in the immune system. Currently, there are over 300 enzymes and

WPROWADZENIE

Bielactwo nabyte jest chorobą skóry, która charakteryzuje się selektywną utratą melanocytów i prowadzi do powstawania plam hipopigmentacyjnych. Częstość występowania choroby na świecie szacuje się na 0,5–4%. W ostatnich latach poczyniono znaczne postępy w zrozumieniu patogenezy bielactwa nabytego, które wyraźnie wskazują na udział procesów autoimmunologicznych i autozapalnych oraz apoptozy melanocytów, związanej ze stresem oksydacyjnym, co prowadzi do zaburzeń syntezy melanin [1–3]. W procesach autoimmunizacyjnych, syntezie melanin i redukcji stresu oksydacyjnego bierze udział, m.in. cynk, który jest jednym z kluczowych mikroelementów ważnych dla utrzymania homeostazy organizmu człowieka. W czasie ostatnich 50 lat zaobserwowano ogromny postęp w naukach zarówno klinicznych, jak i podstawowych dotyczących metabolizmu cynku u ludzi. Ten mikroelement stanowi drugi najpowszechniejszy po żelazie metal w naszym organizmie [4]. Wykazano, że w dermatozach, takich jak łuszczyca, trądzik pospolity oraz trąd, obserwuje się zmniejszone stężenie cynku [5, 6]. Ze względu na znaczący udział tego mikroelementu w prawidłowym funkcjonowaniu melanocytów warto zwrócić uwagę również na bielactwo nabyte. Pomimo postępu medycyny, u wielu pacjentów nie jest możliwe osiągnięcie zadowalającej repigmentacji, dlatego nadal poszukuje się nowych czynników patogenetycznych związanych z inicjacją i progresją choroby. Jednym z czynników wymienianych w piśmiennictwie, który ma potencjalny związek z bielactwem nabytym, jest stężenie cynku w organizmie [7–10].

Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie znaczenia cynku w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu człowieka, charakterystykę jego niedoboru i nadmiaru oraz powiązania z patogenezą i nasileniem zmian w odniesieniu do bielactwa nabytego.

ROLA CYNKU W SKÓRZE

Cynk jest bardzo ważnym mikroelementem wewnątrzkomórkowym, szczególnie dla układu odpor-

over 1,000 transcription factors that are known to require zinc for their activity [11]. Zinc deficiency disrupts the function of NK cells, neutrophils, monocytes, macrophages, and T cells [12]. Under zinc deficiency conditions, T cells were found to exhibit impaired differentiation and activity [13]. These disruptions may ultimately result in an induction of autoimmune responses leading to melanocyte destruction, which contributes to the development of depigmented patches that are observed in patients with vitiligo. In addition to modulating cellular immunity, zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent [14, 15], whose antioxidant properties are linked to the activity of the enzyme called superoxide dismutase. Impaired superoxide dismutase activity increases oxidative stress and melanocyte apoptosis. Also important are the effects of zinc on the immune system, transcription factors, cell differentiation and proliferation, DNA and RNA synthesis and repair, regulation of cell signaling and stabilization of cell membrane structure [16]. Zinc mediates the melanocyte signaling pathways through involvement in the pathways of proteins including p53 or AP-1 and PKC [13, 17]. Another link between zinc and the pathogenesis of vitiligo is the activity of the ZMIZ1 (zinc finger MIZ-type containing 1) protein. In cell culture studies, oversynthesis of the protein was associated with a significant increase in melanocyte proliferation mediated by the PIG1 and PIG3V proteins. Blocking the synthesis of this protein was found to have the opposite effect [18]. Being an essential trace element, zinc plays a key role in the development, differentiation and proliferation of various human cells, including the skin. Functions performed by zinc in the skin include participation in the synthesis of prostaglandins that affect the secretory properties of the skin, accelerate wound healing, have anti-infective properties, and contribute to the process of skin regeneration through involvement in the metabolism of fatty acids and collagen [19].

A new discovery is zinc α 2-glycoprotein (ZAG), an adipokine protein which, in recent years, has been found to have a significant impact on epidermal function. Zinc is involved in the process of proliferation and regulation of melanocyte activity mediated by zinc α 2-glycoprotein (ZAG) [20]. A deficiency of the ZAG protein is believed to inhibit the proliferation of melanocytes and disrupt the process of their maturation and differentiation. The activity of the protein is important for immune regulation and plays a key role in the adhesion of melanocytes to other cells in the epidermis [21]. Zinc is a key micronutrient in the process of melanocyte proliferation via the AKT3, ERK1/2, C-MYC and CYCD signaling pathways [21]. The process of melanogenesis requires the involvement of tyrosinase and two enzymes – tyrosina-

nościowego. Obecnie znamy ponad 300 enzymów i ponad 1000 czynników transkrypcyjnych, wymagających cynku do swojej prawidłowej aktywności [11]. Niedobór cynku zaburza funkcjonowanie komórek NK, neutrofilów, monocytów, makrofagów oraz limfocytów T [12]. Limfocyty T, w warunkach niedoboru cynku, wykazują zaburzenia różnicowania i aktywności [13]. Zmiany te mogą ostatecznie prowadzić do indukowania reakcji autoimmunizacyjnych skutkujących np. niszczeniem melanocytów, co przyczynia się do powstawania zmian depigmentacyjnych obserwowanych w bielactwie nabytym. Cynk nie tylko moduluje odporność komórkową, lecz także jest przeciwutleniaczem i czynnikiem przeciwzapalnym [14, 15], którego działanie antyoksydacyjne jest związane z aktywnością enzymu dysmutazy ponadtlenkowej. Osłabienie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej prowadzi do nasilenia stresu oksydacyjnego i apoptozy melanocytów. Istotny jest także wpływ cynku na układ odpornościowy, czynniki transkrypcyjne, różnicowanie i proliferację komórek, syntezę i naprawę DNA i RNA, regulację sygnalizacji komórkowej oraz stabilizację struktury błon komórkowych [16]. Cynk pośredniczy w ścieżkach sygnałowych melanocytów przez udział w szlakach białek, takich jak p53 czy AP-1 i PKC [13, 17]. Innym punktem łączącym cynk i patogenezę bielactwa nabytego jest aktywność białka ZMIZ1 (*zinc finger MIZ-type containing 1*). W badaniach, w warunkach hodowli komórkowej, nadmierna synteza tego białka wiązała się ze znaczącym nasileniem proliferacji melanocytów przy udziale białek PIG1 oraz PIG3V. Zablockowanie syntezy tego białka miało przeciwny efekt [18]. Cynk jako niezbędny pierwiastek śladowy odgrywa kluczową rolę w rozwoju, różnicowaniu i proliferacji różnych komórek człowieka, w tym skóry. Funkcje pełnione przez ten pierwiastek w skórze to między innymi: udział w syntezie prostaglandyn wpływających na właściwości wydzielnicze skóry, przyspieszenie gojenia się ran, właściwości przeciwniekcyjne, wpływ na proces regeneracji skóry przez udział w przetwarzaniu kwasów tłuszczowych oraz udział w metabolizmie kolagenu [19].

Niedawnym odkryciem jest glikoproteina cynkowa α 2 (ZAG), należąca do białek z grupy adipokin, która w ostatnich latach wykazała znaczący wpływ na funkcjonowanie naskórka. Cynk bierze udział w procesie proliferacji i regulacji aktywności melanocytów za pośrednictwem glikoproteiny zinc α 2 (ZAG) [20]. Uważa się, że brak białka ZAG hamuje proliferację melanocytów oraz zaburza proces ich dojrzewania oraz różnicowania. Aktywność tego białka jest ważna dla immunoregulacji oraz kluczowa dla prawidłowej adhezji melanocytów względem pozostałych komórek naskórka [21]. Cynk jest kluczowym mikroelementem w proliferacji melanocytów z wy-

se-related proteins (Trp1 and Trp2) – whose activity depends on the presence of copper and zinc ions [4].

ZINC DEFICIENCY AND EXCESS

The human body cannot store zinc, so a deficiency may arise relatively quickly, usually through inadequate dietary intake. Zinc deficiency often coexists with other deficiencies, primarily iron [22], and intestinal zinc absorption is crucially dependent on the ZIP4 protein [23]. Severe zinc deficiency is rarely observed, but mild deficiencies are common worldwide. A deficiency of this trace element may be associated with inflammatory diseases, aging, pregnancy, lactation, vegan and vegetarian diets, malnutrition, and alcoholism. It is also noted among opioid users [13, 17, 19, 22]. Zinc deficiency may affect up to 2 billion people globally, especially children in developing countries. In contrast, in industrial countries, zinc deficiency mainly affects the elderly [13]. In countries with a low socioeconomic status, zinc deficiency may occur in up to 43% of the pediatric population [22]. A major contributor to zinc deficiency in developing countries is high intake of phytate-containing cereal protein. Plant sources of zinc include whole-grain cereals, nuts and beans. However, zinc bioavailability may be impaired because of soil contamination with substances that interfere with zinc absorption including phytic acid, calcium, and probably also polyphenols [22]. Another factor potentially inducing zinc depletion is acute diarrhea, which is associated with an increased secretion of zinc into the feces [22]. Secondary zinc deficiency is observed in patients with malabsorption syndrome, liver disease, chronic kidney disease, sickle cell disease, and other chronic disorders [24–27]. Zinc is a micronutrient playing a crucial role in healthy pregnancy, with zinc deficiency being associated with increased morbidity and mortality in children [22]. Other clinical effects caused by zinc deficiency in humans include growth retardation, immune system dysfunction, and cognitive impairment. Zinc deficiency has a proven effect on impaired wound healing [28]. In addition, this trace element contributes to the development of certain diseases associated with nutritional deficiencies (acquired acrodermatitis enteropathica, necrolytic migratory erythema, pellagra, and biotin deficiency) [29–31]. Also, an excess of zinc may have a negative impact on human physiology. Excessive zinc levels may interfere with the synthesis of steroid hormones, leading to increased cortisol concentrations. In addition, as demonstrated in a mouse model, excess zinc may induce Cushing's syndrome [32]. An excess of this element is recognized as a potential contributor to the development of cancer, as the activity of multiple enzymes linked to carcinogenesis is associated

korzystaniem szlaków sygnałowych AKT3, ERK1/2, C-MYC oraz CYCD [21]. W procesie melanogenezy wymagany jest udział tyrozynazy oraz dwóch enzymów zwanych białkami związanymi z tyrozynazą (Trp1 i Trp2), których aktywność jest zależna od obecności jonów miedzi i cynku [4].

NIEDOBÓR I NADMIAR CYNKU

Organizm ludzki nie magazynuje cynku, więc niedobór tego mikroelementu może narastać stosunkowo szybko, najczęściej poprzez niewłaściwą dietę. Niedobór cynku często współwystępuje z innymi niedoborami, przede wszystkim żelaza [22], a kluczowym dla wchłaniania cynku z jelit jest białko ZIP4 [23]. Poważny niedobór cynku jest obserwowany rzadko, ale łagodne niedobory są powszechne na całym świecie. Niedobór cynku może być związany z chorobami zapalnymi, starzeniem, ciążą, laktacją, dietą wegańską i wegetariańską, niedożywieniem, alkoholizmem, a także występować wśród osób stosujących leki opioidowe [13, 17, 19, 22]. Niedobór cynku może dotyczyć nawet 2 miliardów ludzi na świecie, zwłaszcza dzieci z krajów rozwijających się, natomiast w krajach uprzemysłowionych najczęściej występuje u osób starszych [13]. Wśród dzieci z krajów o niskim statusie socjoekonomicznym niedobór cynku może dotyczyć nawet 43% populacji pediatrycznej [22]. Głównym czynnikiem przyczyniającym się do niedoboru cynku w krajach rozwijających się jest wysokie spożycie białka zbożowego zawierającego fityniany. Roślinnym źródłem cynku są pełnoziarniste zboża, orzechy i fasola, jednak biodostępność cynku może być zaburzona ze względu na skażenie gleby substancjami, które zaburzają wchłanianie cynku. Takimi substancjami są: kwas fitynowy, wapń oraz prawdopodobnie polifenole [22]. Innym czynnikiem powodującym niedobór cynku może być ostra biegunka, która wiąże się ze zwiększoną sekrecją cynku do kału [22]. Natomiast wtórny niedobór cynku obserwuje się u pacjentów z zespołem złego wchłaniania, chorobami wątroby, przewlekłą chorobą nerek, niedokrwistością sierpowatokrwinkową i innymi chorobami przewlekłymi [24–27]. Cynk jest kluczowym mikroelementem dla prawidłowego przebiegu ciąży, a jego niedobory wiążą się z większą chorobowością i umieralnością u dzieci [22]. Inne skutki kliniczne wynikające z niedoboru cynku u ludzi obejmują głównie opóźnienie wzrostu, dysfunkcję układu immunologicznego i upośledzenie funkcji poznawczych. Niedobór cynku ma potwierdzony wpływ na utrudnione gojenie się ran [28]. Wpływa także na rozwój niektórych chorób związanych z niedoborami żywieniowymi (nabyte *acrodermatitis enteropathica*, *necrolytic migratory erythema*, *pellagra* i niedobór biotyny) [29–31]. Również

with zinc levels [12]. The most common cause of excess zinc in the body is an overdose of zinc supplements, which may manifest as gastrointestinal and cardiovascular disorders such as vomiting, generalized weakness, and anemia [33]. Other causes of zinc poisoning reported in the literature include eating foods stored in zinc-lined containers or sprayed with zinc fertilizers, as well as exposure to zinc in people working in the production of alloys or smoke candles, and in the electroplating industry [33]. Excessive exposure to zinc vapors may cause zinc fever with flu-like symptoms [34].

Numerous studies have shown that zinc levels are reduced in patients with vitiligo compared to the control group [7–10, 35–39]. In one study, zinc levels were found to decrease during NB-UVB phototherapy [8]. Substantial discrepancies between study findings make it difficult to draw clear conclusions on the relationship between vitiligo and zinc levels. In some studies, no significant correlation was found between the serum zinc levels and the family history of vitiligo, or the type and duration of the disease. Similarly, no correlation was found between the level of zinc and the severity of lesions expressed as the VASI score [35–37]. Some studies have shown that lower zinc levels promote disease progression, as measured by the VASI score, and that patients with longer disease duration have lower zinc levels. The level of zinc was also affected by the skin phototype, coexistence of an autoimmune disease or early onset of the disorder. Furthermore, significantly lower zinc levels have been noted in patients with generalized vitiligo compared to focal vitiligo [7, 35, 38]. Reduced zinc levels may be correlated with lower copper levels [10, 35] though the results of studies investigating this correlation are inconclusive [8]. Patients with vitiligo were also found to have an elevated level of selenium [9]. Many studies demonstrating this correlation were conducted in developing countries (Egypt, India), where zinc deficiencies were also observed in young subjects [35], but other researchers found no such correlation [36].

ZINC SUPPLEMENTATION IN MICRONUTRIENT DEFICIENCIES

Zinc is used as an adjuvant therapeutic agent in managing non-dermatological conditions including acute diarrhea in children, Wilson's disease, and non-alcoholic fatty liver disease [40, 41]. During the COVID-19 pandemic, a decrease in mortality was observed among elderly patients infected with SARS-CoV-2 who had been given zinc supplements [42]. Zinc supplementation in adults may also be indicated in the management of male fertility disorders, based

on the fact that zinc deficiency can have a negative impact on the physiology of the human organism. Excessive intake of this microelement can disturb the synthesis of steroid hormones, leading to an increase in cortisol levels, which has been shown in a mouse model to be a cause of Cushing's syndrome [32]. Excess of this element is considered a potential risk factor for the development of various neoplasms, as the activity of many enzymes involved in the carcinogenic process depends on zinc levels [12]. The most common cause of zinc excess in the body is over-supplementation, which can manifest with symptoms such as vomiting, general weakness, and anemia [33]. Among other causes of zinc poisoning are eating food stored in zinc-lined containers or sprayed with zinc fertilizers, as well as exposure to zinc in people working in the production of alloys or smoke candles, and in the electroplating industry [33]. Excessive exposure to zinc vapors may cause zinc fever with flu-like symptoms [34].

Numerous studies have shown that zinc levels are reduced in patients with vitiligo compared to the control group [7–10, 35–39]. In one study, zinc levels were found to decrease during NB-UVB phototherapy [8]. Substantial discrepancies between study findings make it difficult to draw clear conclusions on the relationship between vitiligo and zinc levels. In some studies, no significant correlation was found between the serum zinc levels and the family history of vitiligo, or the type and duration of the disease. Similarly, no correlation was found between the level of zinc and the severity of lesions expressed as the VASI score [35–37]. Some studies have shown that lower zinc levels promote disease progression, as measured by the VASI score, and that patients with longer disease duration have lower zinc levels. The level of zinc was also affected by the skin phototype, coexistence of an autoimmune disease or early onset of the disorder. Furthermore, significantly lower zinc levels have been noted in patients with generalized vitiligo compared to focal vitiligo [7, 35, 38]. Reduced zinc levels may be correlated with lower copper levels [10, 35] though the results of studies investigating this correlation are inconclusive [8]. Patients with vitiligo were also found to have an elevated level of selenium [9]. Many studies demonstrating this correlation were conducted in developing countries (Egypt, India), where zinc deficiencies were also observed in young subjects [35], but other researchers found no such correlation [36].

Liczne prace wykazały, że u pacjentów z bielactwem nabytym stężenie cynku jest obniżone względem grupy kontrolnej [7–10, 35–39]. W jednym z badań zaobserwowano, że stężenie cynku zmniejsza się podczas fototerapii NB-UVB [8]. Duże rozbieżności między wynikami poszczególnych badań na temat bielactwa nabytego i stężenia cynku utrudniają sformułowanie jednoznacznych wniosków. W części prac nie stwierdzono istotnej zależności pomiędzy stężeniem cynku w surowicy i rodzinnym występowaniem choroby, typem bielactwa nabytego oraz czasem trwania choroby. Nie wykazano również korelacji pomiędzy stężeniem cynku i zaawansowaniem zmian skórnych w skali VASI [35–37]. Część badań wykazała, że niższe stężenie cynku sprzyja progresji choroby ocenionej w skali VASI oraz że pacjenci z dłuższym czasem trwania choroby mieli niższe stężenie tego mikroelementu. Na stężenie cynku wpływał również fototyp skóry, współwystępowanie innej choroby autoimmunologicznej i wczesne wystąpienie choroby. Zaobserwowano również istotnie niższe stężenie cynku u pacjentów z bielactwem uogólnionym w porównaniu z bielactwem ogniskowym [7, 35, 38]. Redukcji stężenia cynku może towarzyszyć obniżenie stężenia miedzi [10, 35], jednak wyniki tych badań są niejednoznaczne [8]. Mikroelementem, którego stężenie jest podwyższone u chorych z bielactwem nabytym, jest selen [9]. Wiele badań potwierdzających powyższą korelację było realizowanych w krajach rozwijających się (Egipt, Indie), gdzie obserwowano również niedobory cynku u młodych osób badanych

on studies showing that zinc improves semen quality [12]. In children, the intake of zinc salts has been found to reduce the incidence of diarrhea and pneumonia, and promote normal growth [12, 19]. Zinc has multiple pharmacological applications in dermatology. A review of the literature on the use of zinc supplements in dermatology, based on the 2011 Oxford Centre of Evidence-Based Medicine guidelines, confirms their efficacy in patients with infectious diseases (leishmaniasis and viral warts), inflammatory conditions (rosacea, inflammation of the apocrine sweat glands) and telogen effluvium [15]. A study conducted among patients with vitiligo revealed elevated levels of IL-17, IL-6 and IL-4 that are involved in the pathogenesis of the disease. The same study found reduced zinc levels in vitiligo patients compared to the healthy population [39]. Based on the results of the above study, it can be concluded that zinc supplementation in patients with vitiligo may be therapeutically beneficial. Unfortunately, these are only preliminary reports, as studies evaluating the efficacy of zinc supplementation in this group of patients are scarce. Zinc supplementation combined with topical glucocorticosteroid therapy in patients with vitiligo, despite producing slightly better outcomes than topical therapy alone, failed to produce a statistically significant improvement in clinical status [43]. Studies in mice showed that simultaneous supplementation of vitamins, zinc, and selenium brought about a significant improvement in pigmentation [44]. Determining the recommended doses of zinc supplementation also remains a significant challenge, as there are no standardized data on what doses might prevent the development or progression of the disease. The daily zinc requirement is 11 mg in people over 19 years of age [45]. In the aforementioned study by Yaghoobi *et al.*, a daily dose of 440 mg was used in adult patients [43], but it needs to be noted that only 50% of the administered dose of the micronutrient is absorbed [46].

Potential complications of zinc supplementation should also be taken into account. The most common adverse effects associated with using oral zinc salt supplements include gastrointestinal complaints such as abdominal pain, indigestion, nausea, vomiting, diarrhea, gastric mucosal irritation, and gastritis [33, 43]. Furthermore, long-term zinc supplementation may impair the absorption of copper and iron, leading to symptoms of their deficiency [33]. Further research and large randomized controlled clinical trials are needed to investigate the role of zinc used in monotherapy in the treatment of the diseases listed above [14, 15]. Aside from zinc supplementation, other therapeutic measures that can be considered in vitiligo patients include supplementation with antioxidants or vitamin D₃, or a gluten-free diet [47].

[35], jednak inni badacze nie wykazali takiej zależności [36].

SUPLEMENTACJA CYNKIEM W NIEDOBORACH MIKROELEMENTÓW

Cynk jest stosowany jako pomocniczy środek terapeutyczny w leczeniu chorób innych niż dermatologiczne, takich jak ostra biegunka u dzieci, choroba Wilsona lub niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby [40, 41]. W czasie pandemii COVID-19 suplementacja preparatami cynku u osób starszych wykazała zmniejszenie śmiertelności wśród zakażonych wirusem SARS-CoV-2 [42]. Suplementacja tym mikroelementem u dorosłych może być także wskazana w zaburzeniach płodności męskiej, gdyż wykazano, że cynk wpływa na poprawę jakości nasienia [12]. U dzieci stosowanie soli cynku zmniejsza częstość występowania biegunki, zapalenia płuc oraz stymuluje prawidłowy wzrost [12, 19]. Cynk ma liczne zastosowania farmakologiczne w dermatologii. Przegląd piśmiennictwa dotyczącego zastosowania preparatów z cynkiem w dermatologii, oparty na wytycznych *Oxford Centre of Evidence-Based Medicine* z 2011 roku, potwierdza skuteczność ich stosowania u pacjentów z leiszmaniozą, brodawkami wirusowymi, trądzikiem różowatym, zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz łysieniem telogenowym [15]. Badanie z udziałem osób z bielactwem nabytym wykazało, że występują u nich podwyższone wartości IL-17, IL-6 oraz IL-4, uczestniczących w patogenezie choroby. W tym samym badaniu stwierdzono obniżone stężenie cynku względem zdrowej populacji [39]. Analizując wyniki powyższego badania, można wnioskować, że suplementacja cynkiem u chorych na bielactwo nabyte może być korzystna terapeutycznie. Niestety są to jedynie wstępne doniesienia, gdyż liczba badań oceniających skuteczność suplementacji cynkiem u tych chorych jest niewielka. Suplementacja tym mikroelementem połączona z miejscową terapią glikokortykosteroidami u pacjentów z bielactwem nabytym, choć dała nieznacznie lepsze efekty niż sama terapia miejscowa, nie przełożyła się na statystycznie istotną poprawę stanu klinicznego [43]. W badaniach na myszach wykazano, że jednoczesna suplementacja witaminami, cynkiem i selenem przełożyła się na znaczącą poprawę pigmentacji [44]. Istotnym wyzwaniem jest także ustalenie zalecanych dawek suplementowanego cynku, gdyż brakuje wystandaryzowanych danych wskazujących, jakie dawki mogłyby zapobiegać rozwojowi lub też progresji choroby. Dzielne zapotrzebowanie na cynk wynosi 11 mg u osób powyżej 19. roku życia [45]. We wspomnianym wcześniej badaniu Yaghoobi i wsp. stosowali dawkę 440 mg dziennie u dorosłych [43], przy czym należy wziąć pod uwagę, że zaledwie 50% podanego mikroelementu ulega wchłonięciu [46]. Należy również pamiętać

The authors of a number of studies lean towards the theory that the balance between the levels of copper and zinc in the body is more important than the level of each element separately [4, 35].

CONCLUSIONS

Zinc is a micronutrient playing an unquestionably important role in healthy skin function by regulating the proliferation and differentiation of melanocytes in a process involving ZMIZ1 and ZAG proteins. The effect of zinc on the pathogenesis and progression of vitiligo, as well as the treatment options, still remains unclear. Multiple studies have found that zinc levels are lower in patients with vitiligo compared to healthy controls. However, the clinical implications of reduced zinc levels in vitiligo patients have yet to be determined, as research findings on this issue are too divergent to draw any solid conclusions. Moreover, there is no evidence to demonstrate the superiority of standard treatment combined with zinc supplementation over therapy without correction of the deficiency of this micronutrient. Given the above evidence, there is no indication for routine zinc supplementation in the population of patients with vitiligo. The present review shows that further studies are needed to evaluate the effects of combining zinc salt supplementation with other treatment modalities used in vitiligo, such as NB-UVB phototherapy. An important direction of future research might involve attempts to gain a better understanding of the relationship between the levels of copper and zinc, and their relevance in vitiligo.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

o ewentualnych powikłaniach suplementacji cynkiem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi soli cynku przy podawaniu doustnie są: dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak bóle brzucha, dyspepsja, nudności, wymioty, biegunka, podrażnienie oraz zapalenie błony śluzowej żołądka [33, 43]. Suplementacja preparatami cynku trwająca dłuższy czas może być także przyczyną zaburzonego wchłaniania miedzi i żelaza, co prowadzi do wystąpienia objawów niedoboru tych pierwiastków [33]. Niezbędne są dalsze badania i duże randomizowane kontrolowane próby kliniczne, aby zbadać rolę cynku w monoterapii w wyżej wymienionych chorobach [14, 15]. Poza suplementacją cynkiem, innymi rozpatrywanymi zaleceniami dla pacjentów może być suplementacja antyoksydantami, dieta bezglutenowa i suplementacja witaminą D₃ [47]. W licznych pracach autorzy skłaniają się ku teorii, że istotniejszy jest bilans między stężeniem miedzi i cynku w organizmie niż stężenie każdego z tych pierwiastków analizowane oddzielnie [4, 35].

WNIOSKI

Cynk jako mikroelement jest niewątpliwie niezbędny do prawidłowego funkcjonowania skóry – poprzez regulację proliferacji i różnicowania melanocytów z udziałem białek ZMIZ1 oraz ZAG. Jego znaczenie w patogenezie, progresji i ewentualnym leczeniu bielactwa nabytego wciąż jest niejasne. Wiele badań wskazuje na to, że stężenie cynku jest niższe u pacjentów z bielactwem nabytym w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Nadal jednak nie zostały określone kliniczne implikacje obniżonego stężenia cynku na stan pacjentów z bielactwem nabytym. Wyniki badań w tym zakresie są zbyt rozbieżne. Nie można również wskazać dowodów na przewagę standardowej terapii w połączeniu z suplementacją cynkiem nad terapią prowadzoną bez uzupełniania niedoborów tego mikroelementu. W związku z powyższymi dowodami nie ma wskazań do rutynowej suplementacji preparatami cynku u pacjentów z bielactwem nabytym. Niniejszy artykuł udowadnia konieczność prowadzenia dalszych badań z dołączeniem soli cynku do innych metod leczenia stosowanych w bielactwie nabytym, takich jak fototerapia NB-UVB. Istotnym kierunkiem rozwoju badań wydaje się także lepsze poznanie zależności między stężeniem miedzi i cynku oraz ich znaczenie w bielactwie nabytym.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References Piśmiennictwo

1. Frisoli M.L., Essien K., Harris J.E.: Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment. *Annu Rev Immunol* 2020, 38, 621-648.
2. Bergqvist C., Ezzedine K.: Vitiligo: a focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol* 2021, 48, 252-270.
3. Bergqvist C., Ezzedine K.: Vitiligo: a review. *Dermatology* 2020, 236, 571-592.
4. Solano F.: On the metal cofactor in the tyrosinase family. *Int J Mol Sci* 2018, 19, 633.
5. Arora P.N., Dhillon K.S., Rajan S.R., Sayal S.K., Das A.L.: Serum zinc levels in cutaneous disorders. *Med J Armed Forces India* 2002, 58, 304-306.
6. Aggarwal J., Singh A., Gupta S., Prasad R.: Copper and zinc status in psoriasis: correlation with severity. *Indian J Clin Biochem* 2021, 36, 120-123.
7. Zaki A.M., Nada A.S., Elshahed A.R., Abdelgawad N.H., Jafferany M., Elsaie M.L.: Therapeutic implications of assessment of serum zinc levels in patients with vitiligo: a patient controlled prospective study. *Dermatol Ther* 2020, 33, e13998.
8. Waciewicz M., Socha K., Soroczyńska J., Niczyporuk M., Aleksiejczuk P., Ostrowska J., et al.: Selenium, zinc, copper, Cu/Zn ratio and total antioxidant status in the serum of vitiligo patients treated by narrow-band ultraviolet-B phototherapy. *J Dermatolog Treat* 2018, 29, 190-195.
9. Huo J., Liu T., Huan Y., Li F., Wang R.: 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.
10. Zeng Q., Yin J., Fan F., Chen J., Zuo C., Xiang Y., et al.: Decreased copper and zinc in sera of Chinese vitiligo patients: a meta-analysis. *J Dermatol* 2014, 41, 245-251.
11. Prasad A.S.: Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr* 2013, 4, 176-190.
12. Li J., Cao D., Huang Y., Chen B., Chen Z., Wang R., et al.: Zinc intakes and health outcomes: an umbrella review. *Front Nutr* 2022, 9, 798078.
13. Maywald M., Wessels I., Rink L.: Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci* 2017, 18, 2222.
14. Dhaliwal S., Nguyen M., Vaughn A.R., Notay M., Chambers C.J., Sivamani R.K.: Effects of zinc supplementation on inflammatory skin diseases: a systematic review of the clinical evidence. *Am J Clin Dermatol* 2020, 21, 21-39.
15. Searle T., Ali F.R., Al-Niaimi F.: Zinc in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2022, 33, 2455-2458.
16. Skrajnowska D., Bobrowska-Korczak B.: Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients* 2019, 11, 2273.
17. Lee S.R.: Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. *Oxid Med Cell Longev* 2018, 9156285. doi: 10.1155/2018/9156285.
18. Li M., Fan Y., Wang Y., Xu J., Xu H.: ZMIZ1 promotes the proliferation and migration of melanocytes in vitiligo. *Exp Ther Med* 2020, 20, 1371-1378.
19. Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T.: Zinc and skin disorders. *Nutrients* 2018, 10, 199.
20. El-Rifaie A.A.A.S., Gohary Y.M., Abd-El Aziz G.M., Owies F.O.: Zinc- α 2-glycoprotein (ZAG): a new deficiency in vitiligo patients. *Skinmed* 2019, 17, 248-253.
21. Bagherani N.: The newest hypothesis about vitiligo: most of the suggested pathogenesis of vitiligo can be attributed to lack of one factor, zinc- α 2-glycoprotein. *ISRN Dermatol* 2012, 2012, 405268.
22. Gupta S., Brazier A.K.M., Lowe N.M.: Zinc deficiency in low- and middle-income countries: prevalence and approaches for mitigation. *J Hum Nutr Diet* 2020, 33, 624-643.
23. Nishito Y., Kambe T.: Absorption mechanisms of iron, copper, and zinc: an overview. *J Nutr Sci Vitaminol* 2018, 64, 1-7.
24. Zupo R., Sila A., Castellana F., Bringiotti R., Curlo M., De Pergola G., et al.: Prevalence of zinc deficiency in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2022, 14, 4052.
25. Myint Z.W., Oo T.H., Thein K.Z., Tun A.M., Saeed H.: Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol* 2018, 97, 1527-1534.
26. Lobo J.C., Torres J.P., Fouque D., Mafra D.: Zinc deficiency in chronic kidney disease: is there a relationship with adipose tissue and atherosclerosis? *Biol Trace Elem Res* 2010, 135, 16-21.
27. Himoto T., Masaki T.: Associations between zinc deficiency and metabolic abnormalities in patients with chronic liver disease. *Nutrients* 2018, 10, 88.
28. Kogan S., Sood A., Garnick M.S.: Zinc and wound healing: a review of zinc physiology and clinical applications. *Wounds* 2017, 29, 102-106.
29. George A.A., Mishra A.K., Sahu K.K., Sargent J.: Acquired acrodermatitis enteropathica. *Am J Med* 2021, 134, e2-e3.
30. Salaheldin Y., El Ansari W., Aljaloudi E., Elhag W.: Third reported case of rare necrolytic migratory erythema associated with bacteraemia due to severe zinc deficiency after revisional Roux-En-Y gastric bypass: case report and literature review. *Eat Weight Disord* 2022, 27, 1235-1241.
31. Yamamoto Y.: Skin manifestations of pellagra. *Brain Nerve* 2019, 71, 360-363.
32. Zhao Y., Wang Y., Hu L., Chen H., Xiao X., Li Z., et al.: Excess dietary zinc drives a Cushing's-like syndrome in ovariectomized mice - implications for postmenopausal obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 2022, 630, 101-111.
33. Rahimzadeh M.R., Rahimzadeh M.R., Kazemi S., Moghadamnia A.A.: Zinc poisoning - symptoms, causes, treatments. *Mini Rev Med Chem* 2020, 20, 1489-1498.
34. Brenner B.E., Keyes D.: Metal Fume Fever. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
35. Khoshdel Z., Gholijani N., Niknam M., Rahmani N., Hemmati-Dinarvand M., Naghibalhossaini F.: Serum copper and zinc levels among Iranian vitiligo patients. *Dermatol Pract Concept* 2022, 12, e2022140.
36. Saniee S.S., Zare A.G., Radmehr Ee A., Radmehr A.: Zinc, vitamin D, and TSH levels in patients with vitiligo. *Erciyes Med J* 2019, 41, 148-153.
37. Mogaddam M.R., Ardabili N.S., Maleki N., Chinifroush M.M., Fard E.M.: Evaluation of the serum zinc level in patients with vitiligo. *Adv Dermatol Allergol* 2017, 34, 116-119.

38. **Mirnezami M., Rahimi H.:** Serum zinc level in vitiligo: a case-control study. *Indian J Dermatol* 2018, 63, 227-230.
39. **Sanad E.M., El-Fallah A.A., Al-Doori A.R., Salem R.M.:** Serum zinc and inflammatory cytokines in vitiligo. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020, 13 (12 Suppl 1), 29-33.
40. **Coni P., Pichiri G., Lachowicz J.I., Ravarino A., Ledda F., Fanni D., et al.:** Zinc as a drug for Wilson's disease, non-alcoholic liver disease and COVID-19-related liver injury. *Molecules* 2021, 26, 6614.
41. **Barffour M.A., Hinnouho G.M., Kounnavong S., Wessells K.R., Ratsavong K., Bounheuang B., et al.:** Effects of daily zinc, daily multiple micronutrient powder, or therapeutic zinc supplementation for diarrhea prevention on physical growth, anemia, and micronutrient status in rural laotian children: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2019, 207, 80-89.e2.
42. **Tabatabaeizadeh S.A.:** Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022, 27, 70.
43. **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.
44. **Jalel A., Soumaya G.S., Hamdaoui M.H.:** Vitiligo treatment with vitamins, minerals and polyphenol supplementation. *Indian J Dermatol* 2009, 54, 357-360.
45. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients, Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001.
46. **Wegmüller R., Tay F., Zeder C., Brnic M., Hurrell R.F.:** Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconate and higher than from zinc oxide. *J Nutr* 2014, 144, 132-136.
47. **Jalel A., Soumaya G.S., Hamdaoui M.H.:** Vitiligo treatment with vitamins, minerals and polyphenol supplementation. *Indian J Dermatol* 2009, 54, 357-360.

Received: 1.03.2023

Accepted: 3.04.2023

Otrzymano: 1.03.2023 r.

Zaakceptowano: 3.04.2023 r.

How to cite this article

Kaczmarek M.E., Welniak A., Czajkowski R.: The role of zinc in skin physiology – relevance for the pathogenesis and treatment of vitiligo. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2023, 110, 142-150. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2023.127829>.