

Tsingi toidulisandite efektiivsus infektsioonhaiguste korral

Lõputöö Tervisekoolis,

Jelena Karjagina, 2017

Sissejuhatus

Tsingi bioloogilist roll kirjeldati esmakordselt 1869. aastal, kui näidati selle vajalikkust seene *Aspergillus niger* (hallitusseen) kasvuks. Aastal 1926 leiti, et tsinki on vaja taimede kasvuks ja hiljem demonstreeriti selle funktsiooni loomadel. Nüüdseks on tehtud kindlaks tsingi olulisus ka prokarüootide e ainuraksete (nt bakterid ja sinivetikad) jaoks (4) ja 1963. aastaks oli selge ka tsingi olulisus inimese organismi jaoks. On teada, et tsink on kofaktoriks rohkem kui 300-le ensüümile ja osaleb üle 1000 transkriptsiooni-faktori aktiivsuses (paljud transkriptsioonifaktorid sisaldavad tsink-sõrm motiive). (1). Tsink on pärast rauda teine inimkehas laiemalt levinud metall, mille 2 - 4 grammi on laiali jaotatud kogu organismis. Tsinki leidub rohkesti ajus, lihastes, luudes, neerudes, maksas ning suurim tsingi kontsentratsioon on prostatas ja silmades. See on ainuke metall, mis on koensüümiks kõikide kõikidele ensüümide klassidele (4). Tsink osaleb organismis valkude, süsivesikute, lipiidide, nukleiinhapete ja mõnede vitamiinide (nt vitamiin A) sünteesis, metabolismis ja ringluses. Hästituntud tsinki sisaldavad ensüümid on superoksiid dismutaas (MnSOD), aluseline fosfataas (S-ALP) ja alkoholi dehüdrogenaas. Tsink on oluline immuunsüsteemi normaalseks funktsiooniks, DNA sünteesiks, rakkude jagunemiseks ning valkude ja lipiidide oksüdatiivse kahjustuse eest kaitsmiseks. Tsingi tarbimine toiduga on seotud normaalse luutiheduse säilitamisega, kognitiivse funktsiooniga, fertiilsuse ja reproduktsiooniga, rasvhapete metabolismiga, happe-aluse tasakaaluga, vitamiini A ainevahetusega ja nägemisega. (2).

Tsink osaleb paljudes protsessides inimorganismis ja kirjeldatud on tsingi positiivset toimet erinevatele haigustele, k.a. kroonilised haigused nagu ateroskleroos, diabeet, Alzheimeri tõbi, vanusest tingitud kolttähni degeneratsioon, Wilson'i haigus, autoimmuunhaigused. (1). Antud töö piirdub tsingi toidulisandite mõjuga infektsioonhaigustele, nii viiruslikele kui ka bakteriaalsetele. Eraldi on vaadeldud eakate immuunsust.

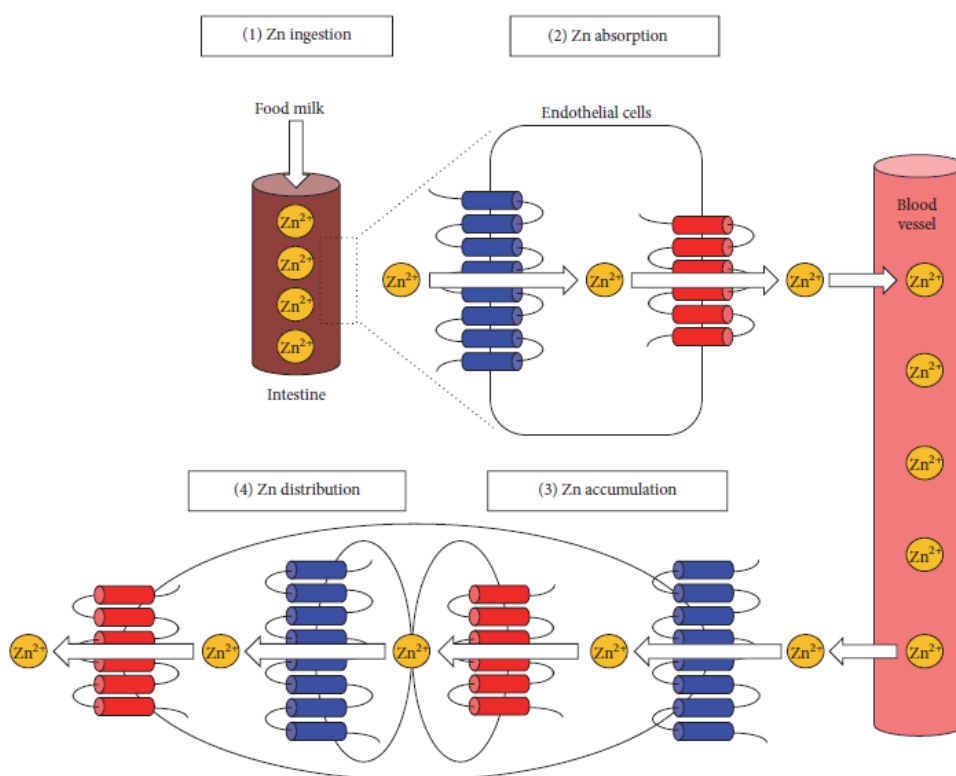
Tsingi puudus

Tsingi peamiseks allikaks on punane liha, kuid kõige rohkem sisaldavad tsinki austrid. (4). Tsingipuuduse üks olulisi põhjusi on seotud toitumisega, põhiliselt fütaate sisaldavate teraviljadega arengumaades, kus umbes 2 miljardit inimest kannatavad

tsingipuuduse all (1). Mõned autorid on aga leidnud, et kõrge fütaate sisaldus taimses toidus ei mõjuta oluliselt tsingi imendumist (13).

Imendunud tsink transporditakse enterotsüütide ehk soolerakkude kaudu verre, kus ta seotakse albumiini, transferrini, α -2 makroglobuliini ja immuunoglobuliin G-ga. Edasi transporditakse tsink maksa, kus seda hoitakse hepatotsüütides ehk maksarakkudes, kuni vabastatakse tagasi verre ja seotakse uuesti transporter-molekulidega ja viiakse kudedesse, kus tsingi omastamine on reguleeritud spetsiaalsete valkude poolt (4).

Igas etapis/sammus mängivad tsingi transportimisel, laialikandmisel ja homöostaasi säilitamisel koordineeritud rolli tsingi transporterid ja metallotioneiinid: Zn saadakse toidust, see imendub soolestiku transporterite kaudu ja vabastatakse vereringesse.



Joonis 1: Tsingi transporterid säilitavad Zn homöostaasi. 1: Zn tarvitatakse toidust (või imikutel rinnapiimast). 2: Sooles Zn absorbeeritakse Zn-transporteritega ja vabastatakse vereringesse. 3: Zn viiakse perifeersetesse rakkudesse Zn-transporteritega, mis asuvad plasmamembraanil. 4: Rakusiseselt Zn jaotatakse rakusiseste Zn-transporteritega. Iga etapp on oluline Zn rakusise taseme säilitamiseks. Tsingi omastamise häired viivad tsingi puuduseni ja sellele järgnevale patoloogiale.

Zn-transporterite perekonnad: ZIP (sinine)- tõstab rakusise tsütoplasmilise Zn taset eemaldades seda rakuvälisest ruumist või rakusisestest organellidest. ZnT (punane) – vähendab rakusise tsütoplasmilise tsingi taset läbi Zn ekspordi tsütosoolist rakuvälisesse ruumi või rakusisestesse organellidesse või vesiikulitesse (3).

Zn võetakse sisse perifeeresetesse rakkudesse tsingi retseptorite abil, mis asuvad plasmamembraanides. Zn levib rakusiseselt laiali intratsellulaarsete transporterite abil. Iga aste on oluline rakusisesel tsingitaseme säilitamiseks. Zn raku sissevõtu häirimisel tekib tsingipuudus (ZND) ja sellega seonduv patoloogia. Zn transporterid jagatakse kahte suurde perekonda, vastavalt sellele, kas nad vahendavad tsingi läbimist membraanide sise- või välisküljelt (nii pinna- kui rakusiseste organelide membraanides) (3).

Lisaks tsingivaesele dieedile võib selle mikroelemendi puudus olla seotud ka malabsorptsiooni sündroomiga ja teiste seedekulgla haigustega, krooniliste maksa- ja neeruhaigustega, liigse alkoholi tarbimisega, pahaloomuliste kasvajatega, tsüstilise fibroosiga, pankrease puudulikkusega, reumatoidartriidiga ja teiste krooniliste haigustega.

Tsingi defitsiit on seotud erinevate patoloogiliste seisunditega, sealhulgas nahamuutused, juuste väljalangemine, aeglustunud kasv, haavade aeglane paranemine, hüpogonadism, vähenenud immuunsus ja aju arenguhäired. Näiteks esineb *acrodermatitis enteropathica* tavaliselt koos tsingi puudusega ja on seotud suurenenud infektsioonide ohuga ja paranemisperioodi pikenemisega. Kõhulahtisuse ja hingamisteede laialdane levik arengumaades on seotud madala tsingi sisaldusega inimeste organismis (4). On tõestatud, et krooniliste põletikuliste soolehaigustega (Crohni tõbi ja haavandiline koliit) patsientidel on tavaliselt ka tsingipuudus mis seostub hospitaliseerimise, kirurgiliste vahelesegamiste ja haigustega seotud komplikatsioonide suurema riskiga. Tsingitaseme normaliseerimine seostus eespoolnimetatud seisundite paranemisega (19). Üle 60 – 65- aastased ja vanemad inimesed on tsingipuuduse väljakujunemise riskigrupis, kuna tarbivad päeva jooksul alla 50% soovitatud tsingi normist (22).

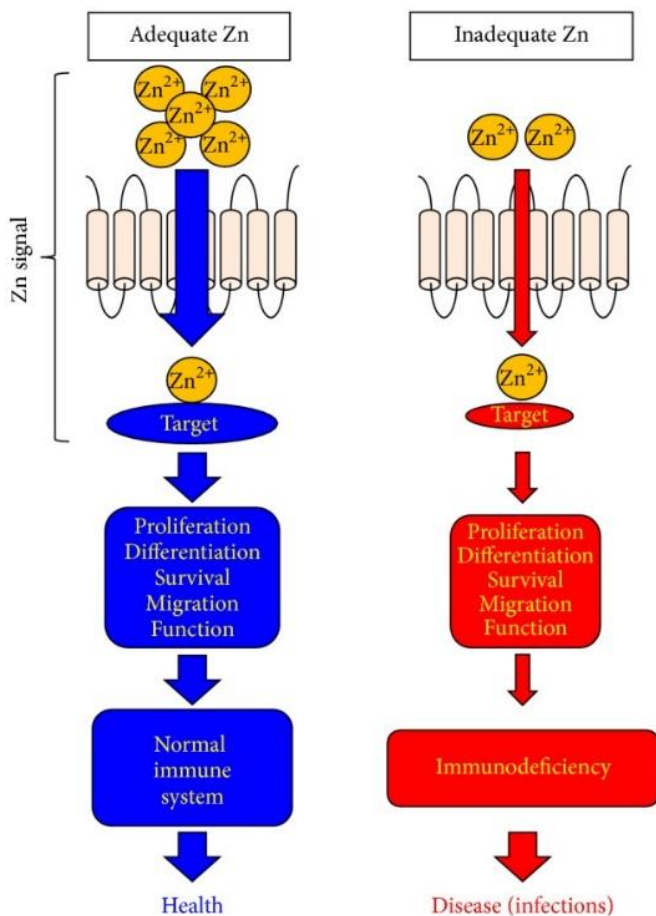
Tegelikult ei ole eakatel tsingipuudust enam, tingituna sellest, et Ameerikas langetati normi. Kui norm oli kõrgem, siis oli tõendatud puudus, aga nüüd enam ei ole (Annely kogemus eakate toitumise pt kirjutamisest).

Tsink ja immuunsüsteem

Tsink on asendamatu mikrotoitaine baasiliste rakufunktsioonide jaoks nagu kasvamine, diferentseerumine ja ellujäämine. Tsingipuudus vähendab nii kaasasündinud kui omandatud immuunvastuseid. Immuunsüsteemi tsingi-vahendatud regulatsiooni füsioloogilised mehhanismid on suuresti veel ebaselged, kuid tsingi homöostaas on tihedalt kontrollitud tsingi transporterite ja metallotioniini aktiivsuse poolt, mis reguleerivad nii tsingi transportimist, laialikandmist kehas kui ladustamist. Järjest rohkem tuleb tõendeid sellele, et tsink funktsioneerib kui signaalmolekul, mis soodustab erinevatele ekstratsellulaarsetele stiimulitele tekkinud signaalide edasikandmist nn signaalikaskaadides. Tsingil ja tsingi transporteritel on funktsionaalsed rollid immuunsuses, see on nagu suhtlemine tsingi ja immuunsignaalide vahel, mis juhib immuunrakkude arengut ja funktsiooni (3).

Mõned näited:

Tsink on kriitiliselt oluline kaasasündinud immuunsust vahendavate rakkude normaalseks arenguks ja funktsioneerimiseks, ka neutrofiilide ja NK (natural killer) rakkude jaoks. Tsingi defitsiit organismis mõjutab ka makrofaage, fagotsütoosi, ja tsütokiinide produktsiooni. Samuti mõjutab omandatud immuunsust läbi T- ja B-lümfotsüütide. Tsink mängib rolli ka põletikulise protsessi käigus tekkivas vabade radikaalide poolt tekitatud kahjustuses ja funktsioneerib antioksüdandina ja rakumembraanide stabiisaatorina (6).



Joonis 2: Zn-signaali teljed immuunsüsteemis. Iga tsink-signaali telg sihib spetsiifilist molekuli ja kontrollib tervet rida rakulisi aktiivsusi nagu proliferatsioon, diferentseerumine, ellujäämine, migratsioon ning funktsioneerib läbi kindla signaaltee immuunhomöostaasi ja funktsioneerimise kontrollimises. ZnD (punane, Zndefitsiit) kahjustab seda Zn signaali telge ja viib haiguseni.

Aktiveeritud monotsüütide-makrofaagide poolt toodetakse põletikulisi tsütokiine, selliseid nagu TNF- α ja IL1- β , ning toodetakse ka suuremas hulgas reaktiivseid vabu radikaale. Haigetel on nende tsütokiinide hulga suurenemine seotud madalama tsingitasemega kehas (6) Tsingi puudus mõjutab mitmeid aspekte nii kaasasündinud kui ka omandatud immuunsuses, mille tagajärjel toimub harknäärme (tüümuse) atroofia, tekivad muutused tüümuse hormoonides, tekib lümfopenia, muutunud antikehavastus jt, mis viib suurenenud infektsioonide sagedusele ja kestusele. Tsingi defitsiit soodustab immuunsüsteemi vananemist eakatel. Tsingi suukaudne manustamine parandab immuunsust ja pidurdab tõhusalt kroonilist põletikulist vastust. Need üldised leiud viitavad tsingi otsustavale rollile immuunrakkude normaalses funktsioneerimises. Seega on tsingi puudus üheks immuunrakkude düsfunktsiooni

põhjuseks ja tsingi manustamine suu kaudu võib taastada või parandada nende funktsioneerimist (4).

Mitmete uuringute käigus on tõestatud positiivne efekt erinevatele haigustele tsingi suukaudsel manustamise (5).

Viiruslikud infektsioonid – “külmetushaigused”

Aastatel 2000 ja 2008 tegi Prasad kindlaks, et tsingipastillide manustamist võib seostada külmetushaiguste lühema kestvuse ja madalama raskusastmega. Külmetushaiguse sümptomitest paremat paranemist seostakse tsingi antioksidantsete ja põletikuvastaste omadustega (7). Mõlemas uuringus osalesid vabatahtlikud, kes alustasid tsingipastillide sissevõtmist 24 tunni jooksul pärast esmaste sümptomite ilmumist. Mõlemas uuringus võrreldi tulemusi platseebogrupiga (7,9). Patsiendid manustasid kas 12.8 mg (9) või 13.3 mg (7) tsinkatsetaati iga 2-3 tunni järel ärkveloleku ajal, kuni neil ilmnemiseid külmetuse sümptomid. Mõlemas uuringus leiti, et tsingipastillide annustamine lühendab haiguse kestvust võrreldes platseeboga: 4.0 vs 7.1 päeva (7) ja 4.5 vs. 8.1 päeva (9); köha kestus oli lühem samuti tsingipastillide rühmas 2.1 vs 5.0 päeva (7) ja 3.1 vs 6.3 päeva (9); eritis ninast 3.0 vs 4.5 päeva (7) ja 4.1 vs 5.8 päeva (9).

Aastal 2011 ilmus artikkel perearstide ajakirjas “Family Practice” – “Zinc for the common cold- not if, but when”. “Tsink külmetushaiguse korral -mitte kas, vaid millal.”. Artiklis ka vastatakse sellele küsimusele - tsingi toidulisandite (tabletid, siirup või pastillid) kasutamist soovitatakse alustada koheselt, vähemalt 24 tunni jooksul esimeste sümptomite ilmnemisest. 13 juhuvalikuga platseebokontrollitud uuringute tulemusena võib väita, et tsingi tarbimine koheselt külmetushaiguse sümptomide tekkel, vähendab märkimisväärselt sümptomide kestvust ja tõsidust. On ka lastega tehtud uuringuid lastel, milles on tõendatud tsingi positiivset toimet külmetushaigustele, kuid uuringuid on vähe ja puuduvad meta-analüüsid ärahoidva toime kohta. Tsingi igapäevane tarbimine lastel on ebanugav ja pikaajalise turvalisuse kohta ei ole samuti piisavalt andmeid. (10)

Üks suurimaid meta-analüüse ilmus aastal 2012. Selles meta-analüüsis vaadati üle 17 uuringut, milles osales kokku 2121 patsienti, nii täiskasvanud kui ka lapsed. Järeldati, et tsinki kasutataval isikul on lühem külmetussümptomite kestvus (keskmine vahe on -2.63 päeva täiskasvanutel. Lastel puhul ei leitud olulist efekti (keskmine vahe on -0.26 päeva. Võimalikuks põhjuseks on nimetatud nii vanusest sõltuvaid erinevusi põletikuvastustes, kui ka asjaolu, et viiruste puhul võib tsingil olla erinev võime inhibeerida viirust. Põhjuseks ka välja puudusi sümptomite raporteerimisel, tsingi madalamaid doose ja harvemate annustamist lastel puhul (8).

Samas meta-analüüsis on märgitud, et suuremad tsingi annused mõjusid paremini sümptomite kestvusele võrreldes madalate annustega. Tsinkatsetaat vähendas sümptomeid, kuid teised vormid (võiks need ka nimetada) ei näidanud efekti. Need leiud viitavad sellele, et võimalikku annusest sõltuvat toimet saab seostada ioonse tsingi hulga preparaadis. (8).

Raviefekti optimeerimisel peaks arvestama mitut aspekti. Esiteks, ravi tsinki sisaldavate preparaatidega peaks alustama 24 tunni jooksul pärast esmaste

külmetussümptomite ilmnemist, teiseks, päevaannus elementaarset tsinki peab olema üle 75 mg ja kolmandaks, **tsinkatsetaat ja tsinkglükonaat** on kõige sobivamad soolad tsingi ioniseerimiseks see *mõiste võib ka küsimust tekitada* suuõõnes füsioloogilise pH 7,4 juures. Teised soolad, nagu tsitraat, glütsiin, tartraat ja teised kaitsevad tsinki ioniseerimise eest ja ei ole seetõttu efektiivsed külmetushaiguste korral. (1,5). Tsingi tablette, siirupit ja pastille ei tohiks külmetuse raviks alla neelata. Tsingi pastillidel peaks laskma aeglaselt suus sulada, selleks et vabaneks ioniseeritud tsink, see imenduks ja oleks transporditud viiruslikult infitseeritud piirkonda (ülemised hingamisteed) (1).

Tsink ja teised viiruslikud infektsioonid

Uuringud AIDSi patsientidega, kus tsingi toidulisandeid (200 mg tsinksulfaati päevas 30 päeva jooksul) kasutati *Zidovudiini* toetava ravina näitasid, et vähenes oportunistlike infektsioonide sagedus nagu *Pneumocystis firoveci* ja *Candida* (20). Tsingi annustamine (12 mg ef elementaalset tsinki naistele ja 15 mg meestele) HIV-infitseeritud isikutele 18-kuu jooksul lükkas edasi immuunpuudulikkuse väljakujunemist ja diarröa esinemissagedus vähenes (21).

Samas, uuringute tulemused on vasturääkivad. Põhjuseks võib olla see, et tsingi manustamisele vastavad hästi ainult tsingi puuduses olevad patsiendid ja need, kellel tsingi tase on normis, ei saa positiivset efekti. (5).

Mitmeid uuringuid on tehtud C-hepatiidi (HCV) patsientidega. Pärast tsingi manustamist vähenes gastrointestinaalsete häirete sagedus, kehakaalu langus ja mõõdukas aneemia. Ravi, mille käigus kasutati tsinki koos interferoon- α -ga oli efektiivsem, kui ainult ravi interferoon- α -ga. (5).

Tsingi kasutamine bakteriaalsete infektsioonide korral

Igal aastal sureb kuni kaks miljonit last arenengumaades kõhulahtisuse tõttu (11).

Aastas 2004 väljastas WHO ülemaailmsed soovitused laste raviks **diarröa** korral: alla 6-kuu vanuste imikutele peaks annustama 10mg tsinki 10-14 päeva jooksul ja üle 6-kuu vanuste lastele peaks annustama 20 mg tsinki 10-14 päeva jooksul (1).

Tsingi manustamine ägeda kõhulahtisusega lastele näitas efektiivsust nii ennetamises kui ravis, vähendades nii haigestumist kui ka suremust alla 5-aastastel lastel (16). Ägeda kõhulahtisuse korral väheneb soole limaskesta imendumisvõime, mille tulemusena omastatakse vähem toitaineid, sealhulgas tsinki. Lapsed, kellel on madal tsingi sisaldus vereplasmas, on rohkem vastuvõtlikud kõhulahtisust tekitavatele patogeenidele (1). Tsingi defitsiidi korrigeerimine parandab vee ja elektrolüütide imendumist soolestikus, viies soolestiku limaskesta taastumiseni ja suurendades ensüümide hulka soolerakkudes (5).

24 uuringu ülevaade (milles osales üle 9000 last kõhulahtisusega (äge ja püsiv diarröa, sealhulgas ka düsenteeria)) näitas, et tsingi manustamine üle 6-kuu vanustele lastele

võib lühendada kõhulahtisuse kestvust. Enamus andmeid koguti Aasias, kus on suurem oht tsingipuudusele, mis tähendab, et tulemused võivad olla mitteaktsepteeritavad teistes regioonides (11). Mõned uuringud kinnitavad tsingi efektiivsust lastel alates 6. elunädalast kõikide kõhulahtisuse tüüpide korral, sealhulgas ka düsenteeria, samuti ka ülemiste hingamisteede haiguste puhul (14). Teised uuringud näitavad, et tsingilisandite manustamine ei mõjutanud kõhulahtisuse, malaaria, palaviku ja alumiste hingamisteede esinemissagedust 9-18 kuuste laste seas. Tsinki manustati SQ-LNS-i (*Small-quantity lipid-based nutrient supplements*) kujul, mis sisaldab pähklite pastat, piimavalku, asendamatu rasvhappeid ja rida vitamiine ja mineraale. Kahjuks ei ole mainitud, millist tsingi soola kasutati. Eespool viitasime sellele, et ainult mõned soolad on efektiivsed, teised aga mitte. (15).

Tsingi (15 mg tsinksulfaati) manustamine koos A vitamiiniga (5000 IU) lisaks tuberkuloosivastasele ravile on näidanud positiivset efekti patsientidel *Mycobacterium tuberculosis*´ega juba esimese kahe kuu jooksul. Kirjeldatakse muutusi röga erituses ja radiograafiliselt kahjustuste lahenemist (17).

Tsink võib olla efektiivne *Helicobacter pylori* täiendavas ravis. Tsink-L-karnosiini (*Polaprezinc*) kasutatakse tavaliselt Jaapanis maohaavandiravis koos antibakteriaalse kolmikraviga (1). 8-nädalases uuringus kirjeldati 150 mg päevas *Polaprezinc*´i (mis sisaldab 116 mg L-karnosiini and 34 mg tsinki) efektiivsust krooniliste haavandite korral. Neljateistkümnest patsiendist paranesid üksteist, olulised muutused patsientide seisundis olid juba pärast esimest ravinädalat (18).

Tsingi annustamine infektsioonide profülaktikaks eakatel

Tsingipuuduse väljakujunemiseks eakatel inimestel on mitu põhjust. Esiteks on mitmed uuringud näidanud, et üle 50% vanuritest ei saa vajalikku kogust tsinki toiduga. See toob kaasa madalama tsingisisalduse rakusiseselt - samal ajal võib tsingi sisaldus vereplasmas olla normi piires. Seega võib tsingi määramine plasmast olla eakatel eksitav. Selline vähenemine võib olla tingitud vananemisega kaasnevatest protsessidest, sh häirunud imendumine soolest või tsingi transportimine valkudega, probleemid toidu mälumisel, psühhosotsiaalsed tegurid, koostoime ravimitega ja konkurents tsingi ja teiste kahevalentsete mineraalide vahel (vask, raud, kaltsium ja seleen) või vitamiinidega (22).

On leitud, et igapäevane 45 mg elementaalse tsingi (tsinglükonaat) manustamine ühe aasta jooksul vähendab infektsioonhaiguste (riniit, sinusiit, bronhiit, tonsilliit, külmetus, ohtis, silmapõletikud ja gripp) esinemissagedust 55-87- aastaste inimeste grupis võrreldes noorte täiskasvanutega (23). Teise uuringu andmed kinnitavad, et igapäevane tsingi (antud uuringus tsinksulfaati vormis) annustamine 7 mg koos teiste vitamiinide ja mineraalidega vähendab pneumoonia juhtumeid, uute antibiootikumide väljakirjutamist (ligi 50%), lühendab pneumoonia kestust ja antibiootikumide kasutamist üle 65- aastastel isikutel tingimusel, et nendel tsingi plasmakontsentratsioon on tõusnud manustamise tulemusena normini. Normaalne tsingi plasmakontsentratsioon oli seotud ka vähenenud suremusega kõikidesse haigustesse (24). Eakate immuunfunktsiooni tugevdamiseks ja infektsioonide riski vähendamiseks pakutakse optimaalseks annuseks 30 mg elementaalset tsinki. (25).

Tsingi toidulisandite imendumine

Tsingi lisandid on esindatud turul mitme erineva vormina, nii anorgaaniliste sooladena, kui ka orgaanilistena.

Uuringute andmed on vasturääkivad. Ühes vanemas uuringus leiti, et paremini imendub tsink pikolinaat võrreldes tsink tsitraadi ja tsinkglükonaadiga (26). Teised autorid kirjutavad, et tsinksulfaat imendub paremini kui tsinkoksiid, aga tsinksulfaadi kasutatavatel inimestel võivad esineda mao-sooletrakti kahjustused (27, 28). Tsinkglükonaadi omastamine on parem võrreldes tsinksulfaadiga, kuid üks uuring näitas, et tsinkglükonaat ei tõstnud tsingi plasmakontsentratsiooni. Seega võib tsinkglükonaat olla hea tsingi allikas mõnedel juhtudel ja teistel mitte. Sama reegel kehtib ka tsinkglütsinaadi, pikolinaadi ja tsitraadi kohta. Mõned uuringud näivad head imendumist, teised aga mitte (27).

Mõned autorid kirjeldavad paremat toimet teatud tsingisooladel konkreetse haiguse korral, näiteks külmetushaiguste puhul arvatakse parimad olevat tsinkatsetaat ja tsinkglükonaat, teised soolad, nagu -tsitraat, -glütsiin, -tartraat ei ole nii efektiivsed (1,5).

Kokkuvõte

Tsink on üks olulisemaid mikroelemente inimese organismi jaoks, mis osaleb paljudes reaktsioonides. Tsingipuudus tekib kas kesise toitumise korral, näiteks arengumaades või vanematel inimestel, aga ka mõnede haiguste tagajärjel. Tsingi plasmakontsentratsiooni normini tõstes on võimalik parandada haigete seisundit või aidata kaasa tervenemisele.

Antud töös vaatasin üle tsingi toidulisandite mõju infektsioonhaigustele. Uuringute tulemused on muljetavaldavad. Samal ajal on raske võrrelda uuringuid, arvestades nende kõrget heterogeensust, millele viitavad paljud meta-analüüside autorid. Võrdlemist raskendab ka erinevate tsingiühendite kasutamine erinevates uuringutes sama haiguse korral ja erinevad annused. Hetkel puuduvad soovitusel tsingi annuste kohta mitmete terviseprobleemide korral, erandina on olemas ainult WHO soovitusel laste kõhulahtisuse korral, seega ei ole teada, mis annustes peaks kasutama tsingi toidulisandeid: kas riigi poolt soovitatud RDA/või maksimaalseid annuseid või uuringutes kasutatuid annuseid, mis kohati on suuremad kui maksimaalsed lubatud annused.

Kokkuvõtteks võib järeldada, et tsingi toidulisandite manustamine on efektiivne infektsioonhaiguste korral, kuigi paljud küsimused jäävad vastuseta. Seetõttu on vajalik edaspidine tsingi toidulisandite uurimine, arvestades tsingi elulist vajadust inimorganismile.

Kasutatud kirjandus:

1. Prasad A.S. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease. American Society for Nutrition. *Adv. Nutr.* 4: 176–190, 2013
2. Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. 5th edition, © Nordic Council of Ministers 2014.
3. Hojyo S, Fukada T. *Journal of Immunology Research*. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. Volume 2016 (2016), Article ID 6762343, 21 pages
4. Erica John, Thomas C Laskow, William J Buchser, Bruce R Pitt, Per H Basse, Lisa H Butterfield, Pawel Kalinski, Michael T Lotze. Zinc in innate and adaptive tumor immunity. *Journal of Translational Medicine* 8(1):118 · November 2010.
5. Prasad A.S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2009, 12:646–652
6. Prasad A.S. Zinc in Human Health: Effect of Zinc on Immune Cells. *Molecular Medicine*. 2008 May-Jun; 14(5-6): 353–357.
7. Prasad AS, Beck FW, Bao B, Snell D, Fitzgerald J.T. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. *The Journal of infectious diseases*. 2008 Mar 15;197(6):795-802.
8. Science M, Johnstone J, Roth D.E, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal*. July 10, 2012, 184(10): E551-61.
9. Prasad A.S, Fitzgerald J.T, Bao B, Beck F.W.J, Chandrasekar P.H. Duration of Symptoms and Plasma Cytokine Levels in Patients with the Common Cold Treated with Zinc Acetate. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 133:245-252.
10. Rao G, Rowland K. Zinc for the common cold - not if, but when. *The Journal of Family Practice*. November 2011. 60(11): 669–671.
11. Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1.
12. Fisher Walker CL, Lamberti L, Roth D, Black R.E. Zinc in human health. Amsterdam, the Netherlands: IOS Press; 2011. p. 234–53.
13. Jihye Kim, Hee Young Paik, Hyojee Joung, Leslie R. Woodhouse, Shanji Li, Janet C. King. Effect of Dietary Phytate on Zinc Homeostasis in Young and Elderly Korean Women. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 26, No. 1, 1–9 (2007).
14. Christine M McDonald, Karim P Manji, Rodrick Kisenge, Said Aboud, Donna Spiegelman, Wafaie W Fawzi, Christopher P Duggan. Daily Zinc but Not Multivitamin Supplementation Reduces Diarrhea and Upper Respiratory Infections in Tanzanian Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Nutrition*. July 2015.
15. Jérôme W Somé, Souheila Abbeddou, Elizabeth Yakes Jimenez, Sonja Y Hess, Zinéwendé P Ouédraogo, Rosemonde M Guissou, Stephen A Vosti, Jean-Bosco Ouédraogo, Kenneth H Brown. Effect of zinc added to a daily small-quantity lipid-based nutrient supplement on diarrhoea, malaria, fever and respiratory infections in young children in rural Burkina Faso: a cluster-randomised trial. *BMJ Open*. 2015;5:e007828.
16. Christa L Fischer Walker, Robert E Black. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. *International Journal of Epidemiology* 2010;39: i63–i69.
17. Karyadi E, West C.E, Schultink W, Nelwan R.H, Gross R, Amin Z, Dolmans W.M, Schlebusch H, van der Meer J.W. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002 Apr;75(4):720-7.
18. Sakae K, Yanagisawa H. Oral treatment of pressure ulcers with polaprezinc (zinc L-carnosine complex): 8-week open-label trial. *Biological Trace Element Research*. 2014 Jun;158(3):280-8.
19. Siva S, Rubin D.T, Gulotta G, Wroblewski K, Pekow J. Zinc Deficiency is Associated with Poor Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2017 Jan;23(1):152-157.
20. Mocchegiani E, Vecchia S, Ancarani F, Scalise G, Fabris N. Benefit of oral zinc supplementation as an adjunct to zidovudine (AZT) therapy against opportunistic infections in AIDS. *International Journal of Immunopharmacology*. 1995 Sep;17(9):719-27.
21. Marianna K Baum, Shenghan Lai, Sabrina Sales, J. Bryan Page, Adriana Campa. Randomized Controlled Clinical Trial of Zinc Supplementation to Prevent Immunological Failure in HIV-Positive Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 June 15; 50(12): 1653–1660.

22. Eugenio Mocchegiani, Javier Romeo, Marco Malavolta, Laura Costarelli, Robertina Giacconi, Ligia-Esperanza Diaz, Ascension Marcos. Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *American Aging Association*. 2013 35:839–860.
23. Prasad A.S, Beck F.W, Bao B, Fitzgerald J.T, Snell D.C, Steinberg J.D, Cardozo L.J. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007 Mar;85(3):837-44.
24. Simin N Meydani, Junaidah B Barnett, Gerard E Dallal, Basil C Fine, Paul F Jacques, Lynette S Leka, Davidson H Hamer. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;86:1167–73.
25. Junaidah B. Barnett, Davidson H. Hamer, Simin N. Meydani. Zinc: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutrition Reviews*. 2010 January ; 68(1): 30–37.