

Zinek, ionofory zinku a infekce (včetně covid-19)

ÚVOD

Nejběžnějšími příznaky covid-19 jsou porucha čichu a chuti, horečka, kašel, bolest hlavy a krku, celková slabost, bolest svalů a kostí, občas rýma a v některých případech průjem. Tyto příznaky mohou souviset s homeostázou zinku a domníváme se, že má hluboký smysl jej rozumně suplementovat. Jednak k prevenci a jednak jako adjuvantní terapii u viróz, včetně covid-19. Zinek má přímé antivirové vlastnosti, je také zásadní při vytváření vrozených i získaných (humorálních) antivirových odpovědí. Současným podáním ionoforů zinku lze dosáhnout podstatně lepších výsledků. Musíme ale připomenout, že zinek je nedílnou součástí mnoha virových enzymů, proteáz a polymeráz, což zdůrazňuje důležitost regulace buněčné a systémové distribuce zinku v lidském těle pro účinnou inhibici replikace a šíření virů.

ZINEK (V ČLÁNKU SE VŽDY POJEDNÁVÁ O ZINEČNATÝCH SOLÍCH A SLOUČENINÁCH ZINKU)

Zinek je po železe druhým nejhojnějším stopovým prvkem v lidském těle, je základní složkou jeho struktury a jeho dostatek je nutný ke správné funkci bílkovin. Celé lidské tělo obsahuje asi 2-3 g zinku, z toho je většina ve svalech a kostech a na buněčné úrovni je v jádrech buněk lokalizováno 30-40 % zinku, 50 % v cytosolu a zbývající část je uložena v membránách. Systémový a intracelulární zinek jsou přísně regulovány, takže volné ionty zinku (Zn^{2+}) představují minimální podíl celkového buněčného



U většiny infikovaných (asi 85%), je ztráta čichu nebo jeho dysfunkce spojena s lehčím průběhem infekce a též bývá jediným příznakem probíhajícího onemocnění covid-19.

zinku (asi 0,0001%). Převážná většina zinku zůstává vázána na proteiny, jako je sérový albumin nebo intracelulární proteiny, kde může být podle potřeby převeden na enzymy vázající zinek a transkripční faktory. Zinek je velmi důležitý pro správnou funkci vrozené imunitní odpovědi, včetně fagocytózy a generování oxidativního vzplanutí, správné funkce zabíječských buněk, produkce cytokinů a aktivity komplementu. Ionofory zinku jsou látky, které napomáhají transportu zinku do nitra buněk přes membrány, čímž zvyšují intracelulární koncentraci zinku. Za těchto okolností dramaticky narůstají antivirové vlastnosti zinečnatých solí/komplexů a dosahuje se efektivnější inhibice replikace virů.

NEDOSTATEK ZINKU ZPŮSOBENÝ FAKTORY NEMOCI, VĚKU A ŽIVOTNÍHO STYLU

Hladiny zinku v organismu jsou primárně určeny příjmem zinku ve stravě; další faktory, jako je složení stravy, příjem alkoholu a různá onemocnění však mohou významně snížit absorpci, zásoby zinku v těle nebo zvýšit jeho vylučování. Dietní fytyát, přírodní chelátor iontů zinku, který je přítomen v kukuřici, rýži a obilovinách, může výrazně omezit absorpci zinku. V důsledku toho může dieta obsahující vysoký molární poměr fytyát/zinek vést k nedostatku zinku, a to i při jeho dostatečném příjmu. Jedinci vyššího věku jsou také výrazně náchylnější k nedostatku zinku, což zvyšuje jejich pravděpodobnost získání život ohrožujících virových infekcí. Alkoholismus může stimulat závažný nedostatek zinku zvýšením vylučování zinku močí, snížením příjmu zinku (špatná strava), sníženou absorpcí zinku a snížením jaterních zásob zinku. Alkohol také stimuluje mikrobiální dysbiózu a gastrointestinální permeabilitu.

Uvádí se, že zdraví mladí muži mají vyšší koncentrace zinku v plazmě ve srovnání s premenopauzálními ženami, kojenci, dětmi a staršími lidmi. Plazmový zinek má cirkadiánní rytmus - koncentrace jsou ráno vyšší. Paradoxně koncentrace po jídle klesají, ale zvyšují se po cvičení.

Klinické údaje naznačují, že nedostatek zinku je spojen s vyšší frekvencí a závažností onemocnění v souvislosti s chronickými virovými infekcemi. Perorální



PharmDr. Milan Krajíček,
K2pharm s.r.o., Opava

suplementace zinku může při společném působení s antivirovou terapií působit synergicky a přispívat ke zlepšení klinických výsledků. Přidání ionoforů zinku výsledky významně zlepšuje.

CO UKAZUJE VÝZKUM ZINKU U INFEKCE COVID-19

Některé výzkumy ukázaly, že zinek může pomoci posílit imunitní systém proti covid-19.

Vědci ze Španělska hlásili, že u pacientů s covid-19 našli souvislost mezi nízkou hladinou zinku v krvi a špatnými zdravotními výsledky.

V rámci své studie vědci zkoumali údaje o 611 pacientech, kteří měli příznaky covid-19 a byli přijati do terciární univerzitní nemocnice ve španělské Barceloně od 15. března do 30. dubna. Podle výzkumníků 249 z těchto pacientů v nemocnici zemřelo.

Vědci zjistili, že ve skupině pacientů, kteří zemřeli, byla průměrná hladina zinku v krvi 430 mikrogramů na litr. Pro srovnání, ve skupině pacientů, kteří přežili, byla průměrná hladina zinku v krvi pacientů 630 mikrogramů na litr, což je blízko hladině považované za normu. Poté, co vědci přizpůsobili propočty věku, pohlaví, závažnosti nemoci a léčbě mezi skupinami pacientů, zjistili, že každé zvýšení hladiny zinku o deset mikrogramů/l v krvi znamená snížení rizika úmrtí o několik procent.

Vědci dospěli k závěru, že jejich nálezy ukázaly, že nižší hladiny zinku při přijetí korelují s vyšším zánětem v průběhu infekce a vyšší úmrtností na covid-19. Dodali však, že „k posouzení terapeutického dopadu této asociace jsou zapotřebí další studie.“

Zajímavý článek vyšel nedávno v Journal of Medical Virology, kde vědci diskutovali, jak zinek může inhibovat RNA viry, včetně

koronavirů. Vědci založili svou hypotézu částečně na studii z roku 2010, která zjistila, že zinek v kombinaci s ionoforem, chemickou látkou, která transportuje iont přes buněčnou membránu, inhibuje replikaci koronaviru SARS.

Dalším příkladem je léčba prezidenta Trumpa. Asi nejprehlednější je ilustrativní obrázek v originále BBC:

<https://www.bbc.com/news/election-us-2020-54463280>

ANTIVIROVÁ AKTIVITA ZINEČNATÝCH SOLÍ

O důležité roli zinku svědčí to, že působí prakticky ve všech stádiích reprodukčního cyklu virů:

- **fáze adsorpce** – vazba virionu na povrch buňky (ta musí mít příslušné receptory, aby ji virus rozpoznal)
- **fáze penetrace** – proniknutí do buňky (penetrace přes cytoplazmatickou membránu, příp. buněčnou stěnu)
- **fáze eklipsy** – uvolnění nukleové kyseliny z kapsidy, replikace virové nukleové kyseliny, syntéza virových proteinů (virus je v této fázi nedetekovatelný)
- **fáze maturace** – zrání virionů
- **fáze eluce** – uvolnění virionů z buňky

ZINEK CHRÁNÍ LIDSKÉ TĚLO PŘED VAZBOU VIRIONU NA POVRCH LIDSKÉ BUŇKY

Vstupu infekčních agens do lidského těla zabráňují tkáňové bariéry vybavené řasinkami a hlenem, antimikrobiálními peptidy, jako jsou lysozym a interferony. Pokud jde o SARS-CoV-2, jsou hlavním mechanismem vstupu do buněk angiotensin-konvertující enzym 2 (ACE2) a buněčná proteáza TMPRSS2.

a) Mukociliární clearance virů je ovlivněna zinkem (odstranění hlenu)

Infekce koronaviry doprovázejí poškození řasinkového epitelu a ciliární dyskineze (nepohyblivé řasinky), které následně zhoršují mukociliární clearance. Bylo prokázáno, že fyziologické koncentrace zinku zvyšují frekvenci ciliárního rytmu. Navíc doplnění zinku u potkanů s nedostatkem zinku mělo pozitivní vliv na počet a délku bronchiálních řasinek. Vylepšená ciliární clearance nejen zlepšuje odstraňování virových částic, ale také snižuje riziko sekundárních bakteriálních infekcí.

b) Zinek je nezbytný pro zachování tkáňových bariér

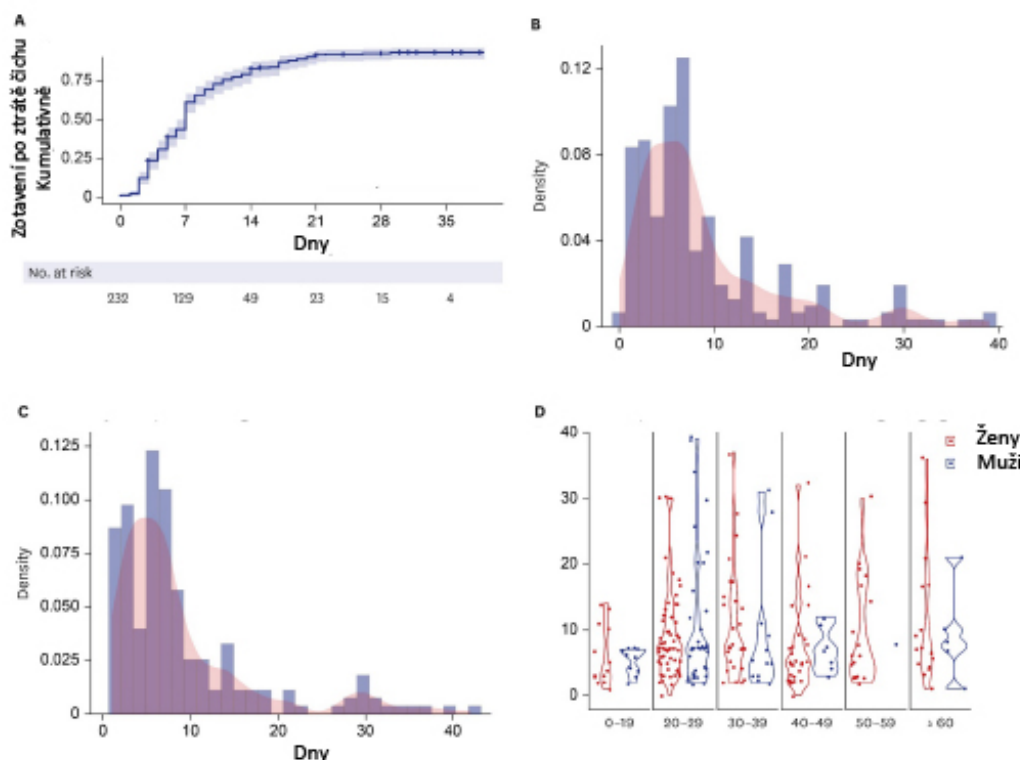
Poruchy integrity respiračního epitelu usnadňují vstup viru i koinfekci patoge-

nů a mohou vést k vstupu patogenů do krevního oběhu. Ex vivo model chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) ukázal, že klesající hladina zinku zhoršuje stav epitelu dýchacích cest, zatímco suplementace zinkem zlepšila integritu plic v myším modelu akutního poškození plic in vivo. Mezi základní mechanismy patřila zvýšená apoptóza a proteolýza E-kadherinu / beta-kateninu. Bylo zjištěno, že exprese proteinů těsného spojení jako Claudin-1 a ZO-1 je závislá na zinku, což nabízí další vysvětlení pozitivních účinků zinku na integritu plic. Kromě toho inhibiční účinek zinku na interakci LFA-1 / ICAM-1 oslabil zánět v dýchacím traktu snížením náboru leukocytů. Navíc vyšší hladiny zinku zlepšily toleranci plic vůči poškození způsobenému mechanickou ventilací.

c) Změny genové exprese pneumocytů závislé na zinku mohou ovlivnit vstup viru do buněk

ACE-2, převážně exprimovaný na pneumocytech, je metaloenzymem zinku. Zinek se váže na aktivní centrum a je proto nezbytný pro enzymatickou aktivitu. Zinek snižuje aktivitu Sirt-1, může snížit expresi ACE-2, a tím i vstup viru do buňky.

U pacientů s covid-19 byla hlášena



Zotavení po ztrátě čichu (anosmie) a chuti (ageusie) u pacientů s COVID-19. A – zotavení po ztrátě čichu, B – doba potřebná k zotavení po ztrátě čichu, C – doba potřebná k zotavení po ztrátě chuti, D – perzistence ztráty čichu podle věku

nedostatečná sekrece interferonů typu I a typu II. U lidského interferonu alfa (IFN- α) bylo prokázáno, že suplementací zinkem můžeme rekonstituovat jeho expresi leukocyty a zesílit jeho antivirový účinek prostřednictvím signalizace JAK / STAT1, jak je pozorováno u buněk infikovaných rhinoviry.

ZINEK PŘÍMO INHIBUJE VIROVOU REPLIKACI

SARS-CoV-2 jako všechny viry je vysoce závislý na metabolismu hostitelské buňky. Přímé antivirové účinky zinku byly prokázány v různých případech: koronaviry, picornaviry, papilomaviry, metapneumoviry, rhinoviry, virus herpes simplex, virus varicella-zoster, respirační syncytiální virus, virus lidské imunodeficiency (HIV) a virus hepatitidy C. Bylo studováno, jak může zinek zabránit fúzi s hostitelskou membránou, snižovat funkci virové polymerázy, zhoršovat translaci a zpracování proteinů, blokovat uvolňování virových částic a destabilizovat virový obal. Nízká dávka doplňku zinku spolu s malými koncentracemi zinečnatých ionoforů (pyrithionu nebo hinokitiolu), snížila syntézu RNA u chřipky, polioviru, picornaviru. Také léčivo **disulfiram** (Antabus), který se používá k léčbě závislosti na alkoholu, může mít na SARS-CoV-2 velmi dobré účinky (inhibuje virovou replikaci blokováním proteázy Mpro a ejekci zinku).

ZINEK VYROVNÁVÁ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ BĚHEM INFEKČNÍCH NEMOCÍ

Jedním z charakteristických znaků covid-19 je nevyvážená imunitní odpověď. V důsledku hyperzánětu jsou stimulovány prozánětlivé cytokiny, jako je interleukin (IL)-6, C-reaktivní protein (CRP), tumor nekrotizující faktor (TNF) α a IL-1 β (shrnuté jako cytokinová bouře nebo syndrom uvolnění cytokinů), vznikají reaktivní formy kyslíku a dusíku, dochází k destrukci tkáně, k trvalým poškozením plic s možným následkem smrti v důsledku systémového zánětu a selhání orgánů. U vysokého počtu pacientů se vyvine syndrom akutní respirační tísně (ARDS), který vede k alveolárnímu a intersticiálnímu edému se silně omezenou výměnou kyslíku.

Není pochyb o protizánětlivých a antioxidačních vlastnostech zinku a základní mechanismy těchto účinků byly předmětem mnoha studií. Nedostatek zinku je spojen se zvýšenými hladinami prozánětlivých mediátorů, zvýšenými hladinami reaktivních forem kyslíku (ROS) a sklonu k závažné progresi zánětlivých onemocnění, zejména těch, která postihují plíce.

Jako jeden příklad - expozice organickému prachu zvýšila poškození plic, zánět a hyperaktivitu makrofágů u zvířat s nedostatkem zinku, což predisponovalo tato zvířata k plicní fibróze, zatímco doplňování zinku 24 hodin před indukcí akutního poškození plic významně zmírnilo zánětlivou reakci a poškození tkáně. Pokud jde o systémová zánětlivá onemocnění, počet studií ukazujících výhody **zvláště preventivního doplňování zinku neustále roste.**

Kromě toho byla leukocytóza s neutrofilii a lymfopenií, zvláště ovlivňující CD8 + T buňky, spojena se špatnou prognózou covid-19 a obnovení počtu lymfocytů vedlo ke klinickému zotavení. Podobné změny v lymfopoezi a myelopoéze byly popsány u hlodavců s nedostatkem zinku, které byly normalizovány po doplňování zinku. Cirkulující a plicní rezidentní T buňky od pacientů s covid-19 vykazovaly zvýšenou expresi markerů vyčerpání T buněk, jako jsou Tim-3 a PD-1. Rozsah těchto změn měl dopad na prognózu pacientů. Během posledních desetiletí byla mnohokrát potvrzena potřeba zinku pro vývoj a funkci lymfocytů a důkazy o tom, že suplementace zinkem může lymfopenii zvrátit. Je také důležité zmínit, že existují důkazy, že SARS-CoV-2 může přímo infikovat T buňky i B buňky a narušit jejich buněčnou specifickou funkci. To by mohlo vysvětlit dopad infekce SARS-CoV-2 na lymfoidní tkáň, jako je lidská slezina a lymfatické uzliny. Většina průkazů je ovšem omezena na experimenty in vitro, a bude třeba je ověřit in vivo.

I tak je evidentní, že nedostatek zinku potenciálně narušuje vrozenou imunitní odpověď na SARS-CoV-2, což umožňuje viru snadno se šířit po hostiteli bez adekvátní imunitní odpovědi.

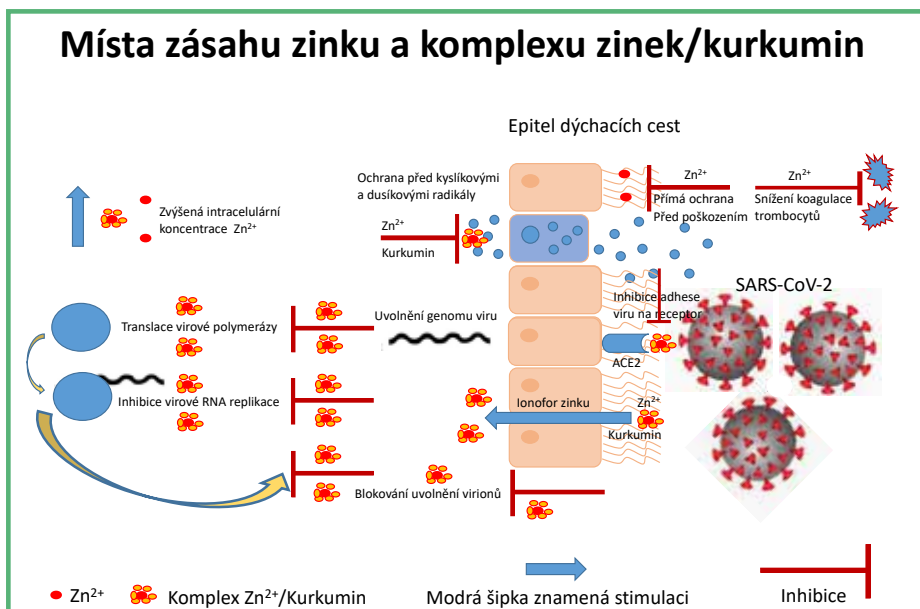
Klinické zlepšení pacientů s covid-19 korelovalo s nárůstem CD14 + monocytů a NK buněk ve fázi obnovy. Pro fyziologickou zánětlivou reakci a fagocytární aktivitu potřebují makrofágy dostatečné intracelulární hladiny zinku. Kromě toho se ukázalo, že NK buňky a cytotoxické T buňky po suplementaci zinkem zvyšují jejich cytotoxicitu vůči cílovým buňkám.

SUPLEMENTACE ZINKU - DŮRAZ NA PREVENCI

Zdá se, že ve většině případů bylo fyziologické doplňování zinku účinnější než terapeutické postupy. Až 30 % každodenních respiračních infekcí, krátce zvaných „nachlazení“, je způsobeno infekcemi koronaviry. Mnoho studií prokázalo sníženou závažnost příznaků, sníženou frekvenci a trvání běžného nachlazení po podání zinku v závislosti na dávce, sloučenině zinku a době začátku po počátečních příznacích.

RIZIKOVÉ SKUPINY, PŘÍZNAKY COVID-19 A NEDOSTATEK ZINKU

Vztah mezi rizikovými skupinami covid-19 a nedostatkem zinku je působivý. U pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) jsou pravidelně pozorovány bronchiální astma, kardiovaskulární onemocnění, autoimunitní onemocnění, onemocnění ledvin až dialýza, obezita, cukrovka, rakovina, ateroskleróza, cirhóza jater, imunosuprese. Tyto skupiny jsou zvláště ohroženy infekcí covid-19. Například 57,5 % obyvatel starších a z pečovatelských domů v USA, u nichž je popsán vysoký výskyt infekcí dýchacích cest, vykazovalo významně sníženou hladinu příjmu zinku a je považováno za subjekty s vysokým rizikem týkajícím se covid-19. Další studie navíc ukázaly, že hladiny



zinku v séru nepřímo korelovaly s pneumonií a cystickou fibrózou. Na druhou stranu suplementace zinkem dokázala rekonstruovat imunitní funkce u starších osob a jedinců s nedostatkem zinku, což je třeba přednostně řešit u infekcí SARS-CoV-2.

Několik studií naznačuje, že existuje zřejmá souvislost mezi chemosenzorickými dysfunkcemi a covid-19. Vůně nebo chuť je do značné míry snížena, což může být dobrým markrem choroby. Bylo navrženo, že to může být způsobeno přímou destrukcí senzorických buněk virem, protože ACE-2 je vysoce exprimován ústní sliznicí, nebo vstupem viru do mozku a neuronovými patologiemi, jak bylo popsáno u jiných SARS-CoV. Nedostatek zinku souvisí s významně sníženou citlivostí na chuť a sníženou sekrecí slin u lidí i zvířat.

Asi polovina pacientů, kteří zemřeli na covid-19, mělo bakteriální nebo plísňové koinfekce, což zdůrazňuje důležitost udržení imunitní funkce dostatečným příjmem zinku. V pokusech na zvířatech bylo prokázáno, že omezení zinku způsobilo, že myši byly vysoce citlivé na bakteriální infekci *Streptokokem pneumoniae*.

Během fyziologických zánětlivých reakcí se zinek dodatečně redistribuuje do tkání, což vede ke snížení hladiny zinku v séru. V kombinaci s již existujícím suboptimálním příjmem zinku to znamená další snížení hladiny zinku v séru na kriticky nízké hodnoty, a tím významně stoupá náchylnost ke koinfekcím. U kriticky nemocných pacientů byla trvalá nízká hladina zinku v séru spojena s opakující se sepsí a hladiny zinku v séru nepřímo korelovaly s úmrtností na sepsi, což podtrhuje potenciální přínosy sledování stavu zinku u pacientů a implementace doplnění zinku jako adjuvantní léčby v terapii covid-19.

Cévní komplikace vyplývající z vývoje aterosklerózy, mikroangiopatického selhání orgánů a žilní tromboembolie byly zjištěny jako hlavní příčina úmrtí u pacientů s covid-19, což naznačuje důležitou roli koagulopatie vyvolané onemocněním, která však vyžaduje další vyšetřování. Zinek ovlivňuje agregaci a koagulaci trombocytů. Nedávno byla popsána funkční souvislost mezi hladinami zinku a ROS v krevních destičkách, což naznačuje, že zinek může v klinickém kontextu snížit tvorbu trombů. Komplikace infekcí SARS-CoV-2 zahrnují také poškození tkání ovlivňující gastrointestinální systém, játra, srdce, nervový systém, ledviny, cévy i kůži. V tomto ohledu je třeba zmínit, že vyvážená homeostáza zinku je nezbytná pro hojení ran a regeneraci tkání po mechanickém poškození a po-

škození zprostředkovaném zánětem, což přináší další potenciální výhody podávání zinku u pacientů s covid-19.

IONOFORY ZINKU

Jedním z nejstarších je chlorochin a hydroxychlorochin. Oba jsou však dosti toxické a pro hromadné použití nevhodné. Dokonce mohou stav covid-19 pacientů zhoršit a způsobit vážné dýchací potíže. Daleko nadějnější jsou přírodní polyfenoly/flavonoidy.

Dietní rostlinné flavonoidy jako kvercetin, kurkumin, silymarin a epigallocatechin-gallát, působí jako antioxidanty a jako signální molekuly. Je pozoruhodné, že aktivity mnoha enzymů, na které se flavonoidy zaměřují, závisí právě na zinku. Zmíněné flavonoidy chelatují kationty zinku, působí jako ionofory zinku a mají schopnost transportovat kationty zinku plazmatickou membránou. Sem patří i velmi účinný monoterpen hinokitiol z cedru, zeravu a jalovce.

POZOR NA DLOUHODOBOU SUPLEMENTACI VYSOKÝCH DÁVEK ZINKU

Dlouhodobá suplementace zinku může způsobit nedostatek mědi s následnými reverzibilními hematologickými defekty, jako anémie a leukopenie s potenciálně nevratnými neurologickými projevy (myelopatie, parestézie, ataxie, spasticita). Denní doporučené dávky jsou v tabulce č. 1. Největší tolerovatelné denní dávky zinku jsou v tabulce č. 2. Ideální by bylo průběžné monitorování plazmatické hladiny zinku. Optimálně by se měla pohy-

bovat nad 700 µg / l.

ZÁVĚR

Je škoda, jak málo pozornosti se věnuje úloze homeostázy zinku během virových infekcí se zaměřením na potenciální přínosy doplnění zinku při prevenci a léčbě infekcí SARS-CoV-2. Ačkoli údaje konkrétně o SARS-CoV-2 bohužel stále čekají a randomizované kontrolované studie se připravují, výčet důkazů z literatury silně naznačuje velké výhody doplňování zinku. Suplementace zinku zlepšuje mukociliární clearance, posiluje integritu epitelu, snižuje replikaci virů, zachovává antivirovou imunitu, snižuje riziko hyperzánětů, podporuje antioxidační účinky a tím snižuje poškození plic a minimalizuje sekundární infekce. Zejména starší subjekty, pacienti s chronickými chorobami a většina zbývajících rizikových skupin covid-19 by s největší pravděpodobností měli z podávání zinku a zinku s ionofory prospěch. Přestože jsou zapotřebí studie, které by testovaly účinky ionoforů zinku jako terapeutické možnosti u covid-19, mělo by se již nyní začít s preventivním doplňováním subjektů z rizikových skupin, protože zinek a jeho ionofory jsou levné, globálně dostupné. A to s malými nebo žádnými nežádoucími účinky. Brzy lze tedy očekávat první výsledky a léčebné režimy týkající se doplňování ionoforů zinku nejen u rizikových skupin a pacientů s covid-19, ale v podstatě u celé populace.

Literatura u autora

Tabulka 1: Doporučené dietní dávky (RDA) pro zinek

Stáří	muži	ženy	těhotenství	laktace
0–6 měsíců	2 mg *	2 mg *		
7–12 měsíců	3 mg	3 mg		
1–3 roky	3 mg	3 mg		
4–8 let	5 mg	5 mg		
9–13 let	8 mg	8 mg		
14–18 let	11 mg	9 mg	12 mg	13 mg
19+ let	11 mg	8 mg	11 mg	12 mg

Tabulka 2: Tolerovatelné horní úrovně příjmu (UL) pro zinek

Stáří	muži	ženy	těhotné	kojící
0–6 měsíců	4 mg	4 mg		
7–12 měsíců	5 mg	5 mg		
1–3 roky	7 mg	7 mg		
4–8 let	12 mg	12 mg		
9–13 let	23 mg	23 mg		
14–18 let	34 mg	34 mg	34 mg	34 mg
19+ let	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg