

## Zink, Selen und Vitamin D und COVID-19

Den aktuellen Kenntnisstand zu den Beziehungen zwischen Zink, Selen und Vitamin D und Virusinfektionen, speziell zu COVID-19, stellt eine Gruppe von skandinavischen und russischen Forschern in einem Review vor.

Die Forscher werteten Studien im Zeitraum vom 2010 bis 2020 aus, die mit Virusinfektionen verbunden waren. Es gab dabei nur wenige Studien, die direkte Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Zink, Selen, Vitamin D und COVID-19 lieferten. Die ausreichende Versorgung mit diesen drei Mikronährstoffen ist für die Resistenz gegen Virusinfektionen, für die Immunfunktionen und die Senkung von Entzündungen sehr wichtig. Ein gemeinsamer Faktor für Erkrankungen, die zu ernsthaften Verläufen neigen, sind die niedriggradigen Entzündungen, z.B. beim metabolischen Syndrom, bei Diabetes, Herzinsuffizienz und im höheren Alter, zu denen Defizite an Mikronährstoffen beitragen können. Dies könnte ein Ansatz sein, um die Eskalation von COVID-19-Krankheiten zu lindern. Präinfektiöse Entzündungszeichen, wie erhöhte CRP-Werte, sind ein häufiger, erschwerender Faktor bei COVID-19. Die angemessene Versorgung mit Zink, Selen und Vitamin D ist für eine adäquate Immunkompetenz unerlässlich und kann in einem gewissen Grad einer Verschlimmerung der Entzündung entgegenwirken. Empfehlungen für die Ernährung reichen allein oftmals nicht aus, um eine ausreichende Versorgung mit diesen Nährstoffen unter bestimmten Bedingungen zu gewährleisten. Das macht Nahrungsergänzungen in entsprechenden Bevölkerungsgruppen notwendig. Vitamin D haben wir seit Beginn der Corona-Pandemie bereits öfter behandelt, daher konzentrieren wir uns hier auf die Erkenntnisse zu Zink und Selen.

Zink ist ein essentieller Bestandteil zahlreicher Enzyme, darunter z.B. die Superoxiddismutase. Es ist weiter wichtig für die Entwicklung und Erhaltung von Immun- und anderen Zellen, ein Zinkmangel führt zu einer gestörten humoralen und zellvermittelten Immunität. Bei älteren Menschen ist ein niedriger Zink-Status (Serumwerte  $<0,7$  mg/L) z.B. ein Risikofaktor für eine Lungentzündung. Ein langfristiger Zinkmangel verstärkt Entzündungen und entzündliche Biomarker. Ein Zinkmangel betrifft die meisten Bereiche des Immunsystems, besonders die T-Zell-Funktionen. Bei älteren Personen korrelierten geringe Konzentrationen von zirkulierendem Zink mit erhöhten Zytokinen, IL-6, IL-8 und TNF-. Zinkgaben spielen bei einigen Infektionskrankheiten eine Rolle, das gilt z.B. für Diarrhö und akute Atemwegsinfektionen. Viele (randomisiert klinische) Studien untersuchten Zinkergänzungen bei Erkältungskrankheiten. Dabei hatte Zink bei frühzeitiger Verabreichung das Potenzial, die Dauer der Erkrankung um 1 bis 3 Tage zu verkürzen. Darüber hinaus wurde in mehreren Studien ein positiver Effekt von Zink bei Hepatitis C beobachtet, die durch eine Infektion mit einem einzelsträngigen RNA-Virus induziert wird. In diesem Zusammenhang ist interessant, dass erhöhte intrazelluläre Zink-

konzentration mit Zink-Ionophoren wie Pyrithion oder Chloroquin die Replikation einer Vielzahl von RNA-Viren in Zellen in vitro senken könnte (durch Hemmung der RNA-Polymerase-Aktivität). Die kombinierte Gabe von Zink und Pyrithion hemmte, selbst bei niedrigen Konzentrationen, die Replikation des SARS-Coronavirus in vitro. Folglich könnte ein Zinkzusatz nicht nur Auswirkungen auf die mit COVID-19 verbundene überaktive Entzündung, sondern vermutlich auch auf den SARS-CoV-2-Erreger selbst haben. In Bezug auf präventiv eingesetzte Dosen empfahl man langfristig die Einnahme von  $\leq 25$  mg/Tag, da hohe Zinkaufnahmen das Kupfergleichgewicht stören können. In einem Fallbericht wurden vier ambulante COVID-19-Patienten im Alter von 26-63 Jahren mit Lutschtabletten aus Zinksalzen behandelt. Sie nahmen diese Tabletten mehrmals täglich bis zu einer Dosis von 115-184 mg Zn/Tag über 10 bis 14 Tage ein, alle Patienten erholten sich. In einem anderen Fallbericht erhielten drei COVID-19-Patienten im Alter von 38-74 Jahren mit zusätzlichen Darmbeschwerden Zinksulfat (220 mg Zn täglich über 5 Tage) zusammen mit Hydroxychloroquin und Azithromycin. Auch diese Patienten erholten sich. Da es sich um Fallberichte handelt, konnte jedoch keine Schlussfolgerung über die Wirksamkeit von Zink gezogen werden.

Selen ist ein essentielles Spurenelement für die Redox-Biologie von Säugetieren, da es als Selenocystein in katalytischen Zentren vieler Selenoproteine vorkommt. Für die Synthese von Selenocystein, das in Selenoproteinen eingebaut wird, ist die ausreichende Versorgung mit der Aminosäure Serin erforderlich. Ein Selenmangel durch die Ernährung kann sich nicht nur auf die Immunantwort, sondern auch auf die Pathogenität eines Virus auswirken. Eine neuere Studie aus China berichtete über eine Beziehung zwischen der Heilungsrate von CoV-2-infizierten Patienten und dem Selenstatus. In einer Studie war der Selenstatus (Selen und Selenoprotein P) bei überlebenden 27 stationären COVID-19-Patienten im Vergleich zu 6 Nichtüberlebenden signifikant höher. Sehr interessant ist die Erkenntnis, dass eine Haupt-Protease von SARS-CoV-2, die für die virale Replikation verantwortlich ist, mit dem essentiellen Selenenzym Glutathionperoxidase1 interagiert, das stark von der ausreichenden Selenzufuhr abhängig ist. Glutathionperoxidase ahmt Ebselen (synthetische Selenverbindung) nach und ist ein starker Inhibitor der SARS-CoV-2-Hauptprotease. Ein Screening der SARS-CoV-2-Gensignaturen lieferte weitere Hinweise auf Protein-Interaktionen und Antisense-Transkript-mRNA-mRNA-Interaktionen, die an Selenocystein-verbundenen Insertionen in RNA-Viren auftreten.

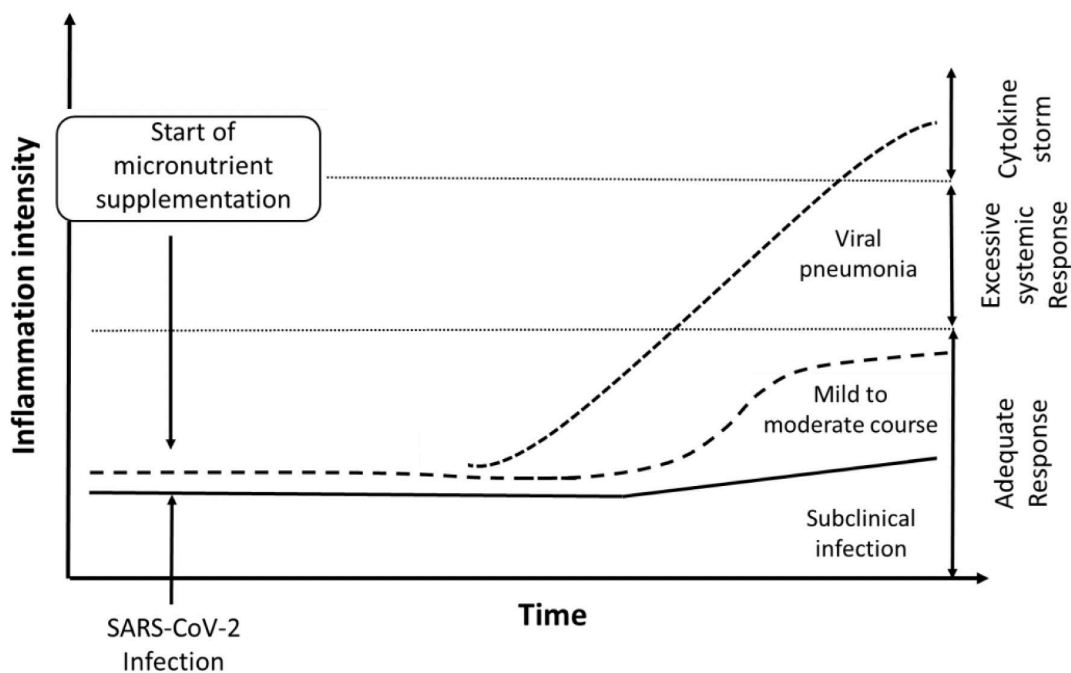
Ein Selenmangel aufgrund einer selenarmen Ernährung kann zusammen mit einem erhöhten oxidativen Stress ein virales Genom von einem normalerweise leicht pathogenen Virus in ein hochvirulentes Agens verwandeln, nachdem es in den Wirt eingedrungen ist. Dies war z.B. beim Coxsackie 3B-Virus bei der Keshan-Krankheit in einem Selenmangelgebiet in China der Fall. Es wurde vorgeschlagen, dass der Selenmangel eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von SARS-CoV spielen könnte. Die mögliche Schutzwirkung von Selen erklärt sich aus seiner Rolle als wesentlicher Kofaktor in einer Gruppe von Enzymen, die zusammen mit Vitamin E die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) reduziert. Ein Überschuss an ROS kann oxidative Veränderungen sowohl in eindringenden Mikroorganismen als auch in den Wirtszellen auslösen. Eine versagende antioxidative Abwehr kann auch von einer übertriebenen Entzündungsreaktion im Wirt begleitet werden, selbst wenn keine aktive Infektion vorliegt. Zu den wirksamsten antioxidativen Selenoenzymen gehören die Glutathionperoxidasen und die Thioredoxinreduktasen, die eine Zufuhr von mindestens 100 µg Se/Tag benötigen, um optimal zu funktionieren.

Bei vielen Infektionskrankheiten scheint Selen eine bedeutende Rolle beim Schutz des Atmungssystems zu spielen, besonders bei Virusinfektionen. So zeigte sich, dass ein Selenmangel die Anfälligkeit für eine durch Influenza verursachte Lungenpathologie signifikant erhöhte, die mit der Überexpression proentzündlicher Zytokine einhergeht. Bei älteren Erwachsenen zeigte sich, dass Selengaben die Reaktion auf die Grippeimpfung moduliert und mit erhöhten IFN- $\gamma$ -Spiegeln einhergeht. Daher wurden Selenergänzungen bei einem suboptimalem Status als sichere adjuvante Therapie zur Prävention von Virusinfektionen angesehen. Der Selenstatus variiert stark in verschiedenen Gebieten der Welt. Im Vergleich zu den Konzentrationen in Nordamerika liegen die Selenwerte in weiten Teilen Europas deutlich unter einem Schwellenwert von etwa 100 µg/L, der für eine adäquate Expression von Selenoproteinen erforderlich ist. Die ungenügende Selenaufnahme ist auf den niedrigen Selengehalt im Boden und folglich in Getreide und anderen Nahrungspflanzen sowie im Futter für weidende Nutztiere zurückzuführen.

Die optimale Funktion der Glutathionperoxidasen hängt auch von adäquaten intrazellulären Konzentrationen des Kofaktors Glutathion (GSH) ab. Das erklärt die Bedeutung einer angemessenen Protein-Zufuhr, die die Schwefelkomponente dieses Tripeptids, Cystein oder Methionin, enthalten. Vermindertes GSH ist bei mehreren Spezies, einschließlich des Menschen, mit Seneszenz verbunden. So hatten gesunde ältere Menschen von 60-79 Jahren ein signifikant niedrigeres Erythrozyten-GSH als Jüngere. Darüber hinaus weisen Menschen mit chronischen Krankheiten, darunter Bluthochdruck, ein Defizit in der aktiven GSH-Form auf. Bei einer marginalen Aufnahme von schwefelhaltigen Aminosäuren stellt die Ergänzung von Acetylcystein die intrazellulären GSH-Spiegel wieder her, was für die Bronchial- und Lungenzellen sehr wichtig ist. N-Acetylcystein ist ein weit verbreitetes Medikament bei obstruktiver Bronchitis und vorteilhaft bei schweren Influenzainfektionen. Die Verabreichung von Glutathion konnte die mit der COVID-19-Pneumonie verbundene Atemnot lindern.

Ein weiterer Faktor, der mit Selenoenzymen zusammenwirkt, scheint Coenzym Q10 (CoQ10) zu sein. In einer schwedischen (randomisierten plazebokontrollierten) Studie erhielten gesunde ältere Probanden mit niedrigem Selen eine Selen-Ergänzung in Kombination mit Coenzym Q10. Dies senkte die unspezifische Entzündungsreaktion, gemessen am Plasma-CRP und anderen Entzündungs-Markern sowie die kardiovaskuläre Mortalität. Da schwere Coronavirus-Infektionen durch eine überaktive Entzündung gekennzeichnet sind, ist die Linderung der Entzündungsantwort durch einen optimierten Selenstatus von erheblichem Interesse. Wichtig ist auch, dass CoQ10-Ergänzungen, allein verabreicht, eine entzündungshemmende Wirkung ausüben können. Ein anti-entzündlicher Effekt von exogenem CoQ10 kann im Alter deutlicher erscheinen, wenn die endogene Bildung signifikant reduziert ist. Bei Patienten mit fortgeschrittenen Infektionen fand man in einer Meta-Analyse keinen konsistenten positiven Effekt auf die Mortalität, doch in einer Subgruppe verringerten sich die Infektionen bei nicht septischen Patienten. Betrachtet man die positiven Effekte von Selen auf die Immunregulation und Entzündungen in selenarmen Populationen, so scheint es gerechtfertigt, den Schluss zu ziehen, dass ein adäquater präinfektiöser Selenstatus ein Schutz vor Hyperinflammation bietet, die für Infektionen mit dem Coronavirus charakteristisch ist. Daher sollte bei Probanden mit suboptimalem Status (Plasmaselen <100 µg/L) eine Dosis von 100-200 µg Se/Tag, mit oder ohne Kofaktoren, ergänzt werden, um eine rasche Sättigung der lebenswichtigen Selenoproteine zu erreichen. Dies könnte ein adjuvanter Ansatz sein, um eine aggressive SARS-CoV-2-Infektion zu verhindern. Es wird eine langfristige Gesamtaufnahme von Selen aus der Nahrung und Ergänzungen  $\leq 300$  µg Se/Tag empfohlen, da eine höhere Aufnahme mit Toxizität verbunden sein kann. Es wird jedoch eine langfristige Gesamtaufnahme von Selen aus Nahrungsmitteln und Supplementen  $\leq 300$  µg Se/Tag empfohlen, da eine höhere Aufnahme mit Toxizität verbunden sein kann [77].

Der direkte Nachweis, dass Zink, Selen und Vitamin D am Verlauf der COVID-19-Krankheit beteiligt sein könnten, stammt aus Beobachtungen und ist noch recht gering. Auf der Grundlage von Erfahrungen aus der Behandlung von SARS und anderen Virusinfektionen wurden hier Beobachtungen einbezogen, die zeigen, dass Nährstoffzusätze in einem frühen Stadium der Infektion wichtig sind. Sie können die Wirtsresistenz gegen RNA-Virusinfektionen, zu denen auch schweres COVID-19 gehören könnte, erhöhen. Die Forscher stellten die Hypothese auf, dass eine erhöhte Resistenz gegen eine Eskalation von COVID-19 in das lebensbedrohliche Zytokin-Freisetzungssyndrom erreicht werden könnte. Der Ernährungsstatus des Wirts wurde bisher nicht als entscheidender Faktor bei schweren Virusinfektionen angesehen, da die Wirksamkeit von ergänzten Nährstoffen im Stadium einer fortgeschrittenen Erkrankung enttäuschend war. Dennoch ist es denkbar, dass ein guter Ernährungszustand, wenn er in gefährdeten Bevölkerungsgruppen vor der Eskalation der Krankheit erreicht wird, immunstärkende und entzündungshemmende Wirkungen hat. Auf Grundlage der verfügbaren Literatur besteht die begründete Vermutung, dass der präinfektiöse Status von Zink, Selen und Vitamin D von besonderer Bedeutung für die Resistenz gegen einen progressiven Verlauf von COVID-19 sein könnte.



Die Forscher empfehlen die Einleitung einer adäquaten Ergänzung mit geeigneten Mikronährstoffen in Hochrisikogebieten und/oder kurz nach dem Zeitpunkt des Verdachts auf eine Infektion mit SARS-CoV-2. Bei den Hochrisikogruppen sollte die adjuvante Therapie mit geeigneten Nahrungsergänzungen möglichst vor der Verabreichung spezifischer und unterstützender medizinischer Maßnahmen begonnen werden. Dabei ist es ratsam, die empfohlenen oberen tolerierbaren Aufnahmemengen für die langfristige Einnahme der Mikronährstoffe einzuhalten.

Hypothetische Wirkung von Ergänzungen (Zn, Se und Vitamin D) auf die Intensität der Entzündung bei Patienten mit COVID-19: Ein schwerer Krankheitsverlauf, der in Fällen mit präinfektiöser milderer Entzündung und unzureichendem Mikronährstoffsta-

tus auftreten kann, ist durch eine Eskalation der Entzündung zu einem Zytokinsturm gekennzeichnet. Es wird erwartet, dass eine Ergänzung mit Se, Zn und Vitaminen, wenn sie in einem frühen Stadium nach der Infektion verabreicht wird, protektiv wirkt, indem sie die Immunreaktivität verbessert und eine adäquate Entzündungsreaktion unterstützt, was zu einem geringeren Risiko eines Zytokinsturms und einem weniger schweren Verlauf von COVID-19 führt.

Quelle

Jan Alexander et al., *Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19*. In: *Nutrients*, online 7.8.2020, doi: 10.3390/nu12082358.

## Vitamin D fehlt bei vielen COVID-19-Patienten im Krankenhaus

Spanische Forscher stellten in einer Studie an COVID-19-Patienten in einem Krankenhaus fest, dass viele niedrige Vitamin D-Werte hatten. Das war auch mit anderen Faktoren verbunden, z.B. einigen Entzündungsmarkern.

Vitamin D bleibt bei den unterstützenden Maßnahmen für COVID-19-Infektionen im Fokus der Forschung. Ein Ansatz besteht darin, den Vitamin-D-Mangel zu erkennen und zu behandeln, vor allem bei Patienten mit einem hohen Risiko, z.B. bei Älteren, Patienten mit Komorbiditäten und Bewohnern von Pflegeheimen. Eine Vitamin D-Therapie sollte für COVID-19-Patienten empfohlen werden, bei denen niedriges Vitamin D im Blut zirkuliert, dies könnte auf den Bewegungsapparat und das Immunsystem positiv einwirken. Eine Gruppe von spanischen Forschern verglich in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie die Vitamin D-Versorgung von 216 COVID-19-Patienten im Hospital Universitario Marqués de Valdecilla mit 197 Kontrollen aus der allgemeinen Bevölkerung. Bei allen wurden die Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin

D (25OHD) bestimmt. Bei den Patienten wurde außerdem der Zusammenhang zwischen den 25OHD-Serumkonzentrationen und dem COVID-19-Schweregrad geprüft. Gewertet wurden die Einweisung auf die Intensivstation, Anforderungen an die mechanische Beatmung oder Mortalität.

Ein Vitamin-D-Mangel wurde bei 82,2% der COVID-19-Patienten und bei 47,2% der Kontrollen festgestellt. Von den 216 Patienten erhielten 19 Vitamin-D-Präparate und wurden separat analysiert. Bei den COVID-19 Patienten lagen die mittleren 25OHD-Spiegel bei  $13,8 \pm 7,2$  ng/ml, verglichen mit  $20,9 \pm 7,4$  ng/ml bei den Kontrollen. Die Werte waren bei Männern allgemein niedriger als bei Frauen. 25OHD korrelierte invers mit den Entzündungsmarken

Serum-Ferritin und D-Dimer-Spiegel. COVID-19-Patienten mit Defiziten an Vitamin D litten häufiger unter Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hatten erhöhte Serum-Ferritin- und Troponin-Spiegel und blieben länger im Krankenhaus als Patienten mit besseren 25OHD-Spiegeln ( $\geq 20$  ng/ml). Es wurde jedoch keine kausale Beziehung zwischen dem Vitamin-D-Mangel und dem COVID-19-Schweregrad gefunden.

Die Forscher ziehen das Fazit: 80 % der 216 COVID-19-Krankenhauspatienten hatten einen Vitamin-D-Mangel, Männer

waren davon stärker betroffen als Frauen. Mit niedrigeren Vitamin-D-Spiegeln hatten die Patienten auch erhöhte Werte bei Entzündungsmarkern wie Ferritin und D-Dimer.

Quelle

*José L. Hernández et al., Vitamin D Status in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Infection. In: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, online 27.10.2020, doi: 10.1210/clinem/dgaa733.*

**... und ein Hinweis von PreventNetwork:**

Für empfindliche Personen bieten internationale Hersteller hypoallergene gut verträgliche umfassende Kombinationsprodukte zur Ergänzung des Mikronährstoffstatus, sowie Monoprodukte zur gezielten Gabe an (z.B. Vitamin D in Liquid und Kapseln sowie Zink als Zinc Picolinate und Selen als Selenomethionine von Thorne Research)