

Effiziente Zinkergänzung und ihre Rolle bei Gesundheit und Krankheit

Einführung

Zink ist ein essentielles Spurenelement, das nicht nur für das menschliche Wohlbefinden, sondern auch für das Wachstum und die Gesundheit von Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen unverzichtbar ist. Bei Tieren und insbesondere beim Menschen ist es sowohl für die pränatale und postnatale Entwicklung als auch für die spätere Funktion des Organismus unerlässlich. Angesichts dieser universellen Bedeutung ist es kaum verwunderlich, dass Zink ein kritischer Mineralstoff ist, der für zahlreiche biologische Funktionen unerlässlich ist. Es ist ein unverzichtbarer Bestandteil zahlreicher Enzyme, der eine Vielzahl biochemischer Umwandlungen ermöglicht und zu deren struktureller Integrität beiträgt. Diese mit Zink interagierenden Enzyme wie Alkoholdehydrogenase, Kohlensäureanhydrase, Matrix-Metalloproteinase und Superoxiddismutase gehören zu den wichtigsten Akteuren bei Gesundheit und Krankheit des Menschen¹. Darüber hinaus kann Zink als Ligand die Genexpression beeinflussen, wobei seine Anwesenheit an einer bestimmten Stelle eines Transkriptionsfaktors für die Erhöhung der Transkriptionsrate wesentlich ist².

Zinktransport und Proteinassoziation

Die Zinkhomöostase im menschlichen Körper wird in erster Linie durch die Aufnahme im Darm reguliert.^{3,4} Nur ein kleiner Teil des gesamten Zinks ist im menschlichen Körper im Serum vorhanden, wo es hauptsächlich mit Proteinen wie Albumin und 2-Makroglobulin assoziiert (gebunden) ist, so dass nur eine geringe Menge als freie Ionen vorliegt^{5,6}. So liegt bei gesunden Menschen die Zinkkonzentration im Plasma oder Serum zwischen 12 und 16 μM , was nur einen Bruchteil des 1%-igen Gesamtzinkgehalts des Körpers ausmacht⁷. Der grösste Teil des Zinks befindet sich in den Zellen. Was die zelluläre Verteilung anbelangt, so ist Zink am häufigsten im Zytoplasma zu finden, gefolgt vom Zellkern und der Zellmembran. Innerhalb der Zelle befindet es sich an spezialisierten Orten wie Organellen und Vesikeln oder ist an Metalloproteine, Metalloenzyme und Metallothioneine gebunden⁸.

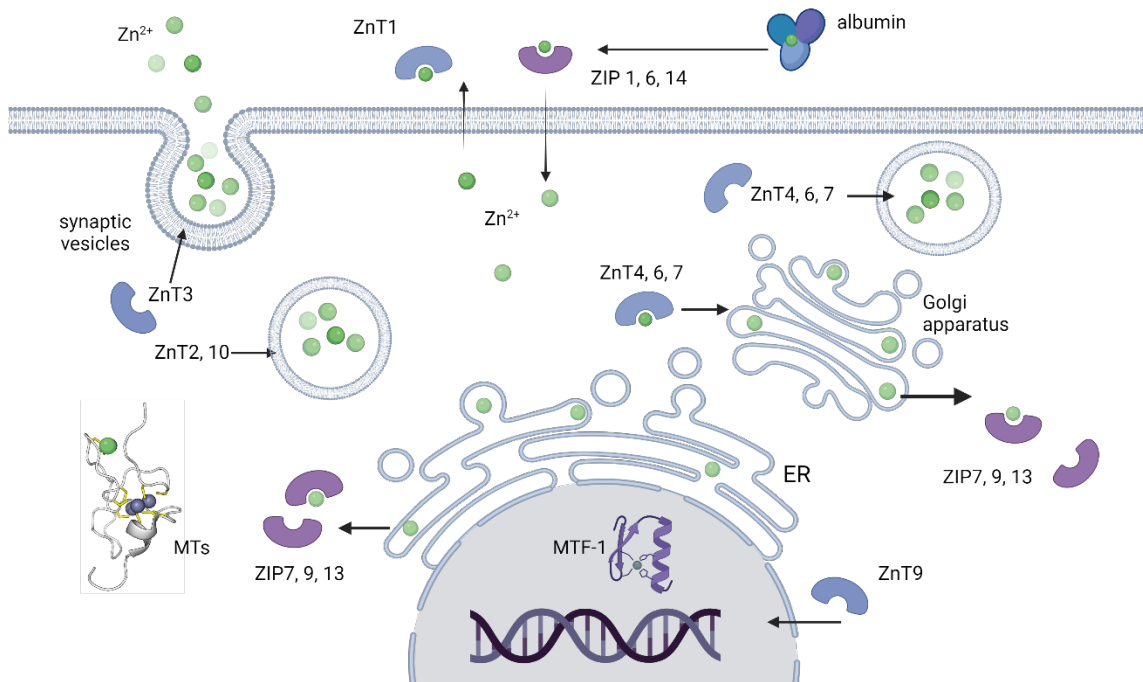


Abbildung 1. Lokalisierung und Transport von Zink in der Zelle. Zink-Transporter werden mit Zrt-, Irt-ähnlichen Proteinen (ZIP), Zn-Transportern (ZnT), Metallothioneinen (MTs) und Metallreaktions-Element-bindendem Transkriptionsfaktor-1 (MTF-1) abgekürzt

Um die vielfältigen biologischen Funktionen von Zink zu ermöglichen, sind spezielle Mechanismen für den Transport von Zink durch biologische Membranen unerlässlich. Folglich sind Proteine, die für den Transport von Zink verantwortlich sind, wie Zn-Transporter (ZnT) und Zrt-, Irt-verwandte Proteine (ZIP), von entscheidender Bedeutung für die Steuerung der physiologischen Funktionen von Zink. Sie spielen eine wichtige Rolle bei einer Reihe von physiologischen und zellulären Prozessen, die vom Immun- und Hormonsystem bis hin zu Fortpflanzungs-, Skelett- und Nervenfunktionen reichen, indem sie das Zinkgleichgewicht im Körper genauestens regulieren⁶.

Biochemie des Zinks

Die biochemischen Funktionen von Zink in Enzymen auf Zinkbasis umfassen die Aktivierung von Substraten, Wassermolekülen oder anderen Liganden, die an Zink gebunden sind, wodurch katalytische Reaktionen ermöglicht werden⁹. Die strukturelle Rolle von Zink ist nicht nur bei der Gestaltung der Gesamtform von Proteinen von Bedeutung, sondern auch speziell bei der Organisation der Struktur einzelner Proteindomänen¹⁰. Diese Domänen, die an Zink binden,

dienen als funktionelle Einheiten, die Wechselwirkungen zwischen Proteinen und anderen wichtigen biologischen Molekülen wie DNA/RNA, anderen Proteinen oder Lipiden ermöglichen. Die bemerkenswerteste Klasse dieser zinkbindenden Domänen kommt in Proteinen vor, die als Zinkfinger bekannt sind¹¹. Dieser Begriff entstand, um die Art und Weise zu beschreiben, in der sich diese spezialisierten Domänen an der DNA festhalten, ähnlich wie Finger einen Gegenstand greifen. Die Klassifizierung der Zinkfinger hat sich in mehr als zwei Dutzend einzigartige Strukturkategorien entwickelt und ist als funktionelle Einheit anerkannt, die mit einer Reihe von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren in Verbindung steht¹²⁻¹⁵. In der Zelle ist Zink stabil an Proteine des Zinkfingertyps gebunden, die in der Regel von Aminosäureseitenketten in tetraedrischer Anordnung umgeben sind¹⁶. Dieser Koordinationskomplex wird meist durch Histidin dargestellt, gefolgt von Cystein-Seitenketten, die gemeinhin als Zn-Cys bezeichnet werden_x His_y sites¹⁷.

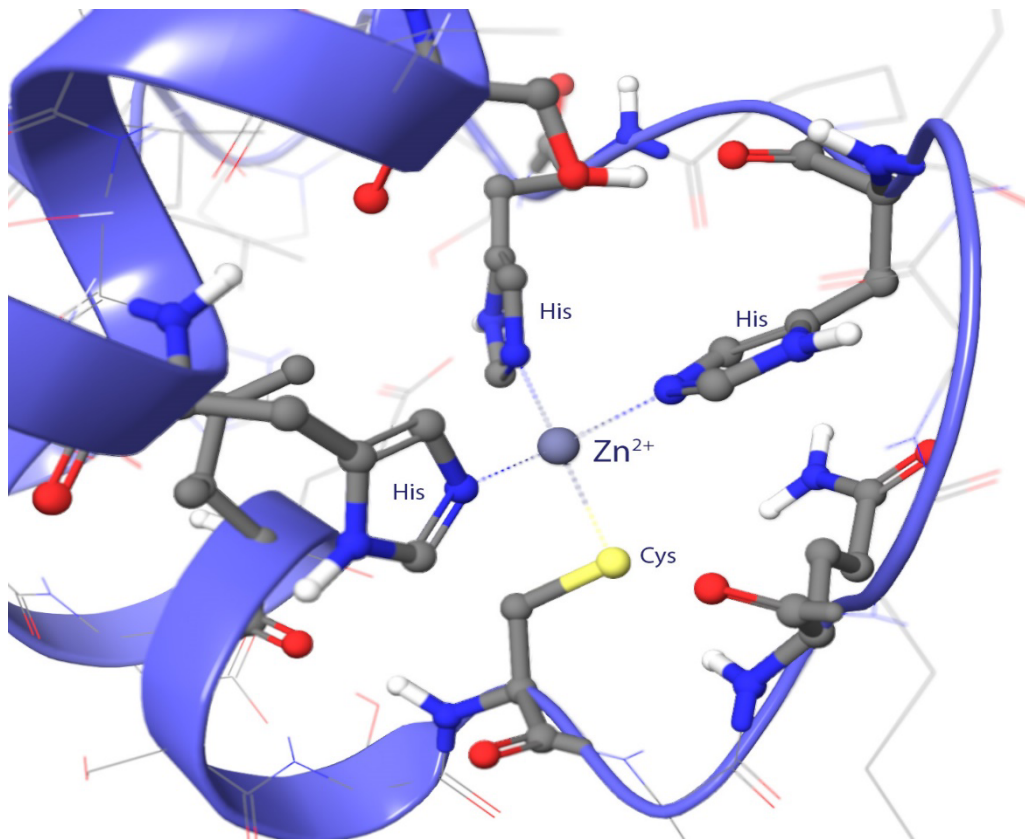


Abbildung 2: Zn-Cys_x His_y site - Die Kristallstruktur des katalytischen Bereichs von AMSH (PDB:3RZU). Zink ist mit drei Histidin-Seitenketten und einer Cystein-Seitenkette koordiniert.

Bedeutung der Zinkergänzung

In Anbetracht seiner vielfältigen Rolle bei biologischen Funktionen ist es kaum verwunderlich, dass ein breites Spektrum von Symptomen auf Zinkmangel zurückgeführt wird. Dazu gehören ständige Durchfälle, Haarausfall, Geschmacksstörungen, geschwächte Immunität, kognitive Probleme, verzögerte Wundheilung, verminderter Appetit, anhaltende Entzündungen, Herzversagen, Arteriosklerose, Leberbeschwerden und psychologische Veränderungen wie Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit und depressive Zustände¹⁸⁻²⁵. Trotz des Wissens um seine Bedeutung ist Zinkmangel nach wie vor ein bedeutendes Problem, das die öffentliche Gesundheit weltweit beeinträchtigt. In Entwicklungsländern wird geschätzt, dass dieser Mangel für 4 % der gesamten Krankheits- und Todesfälle bei Kleinkindern verantwortlich ist.

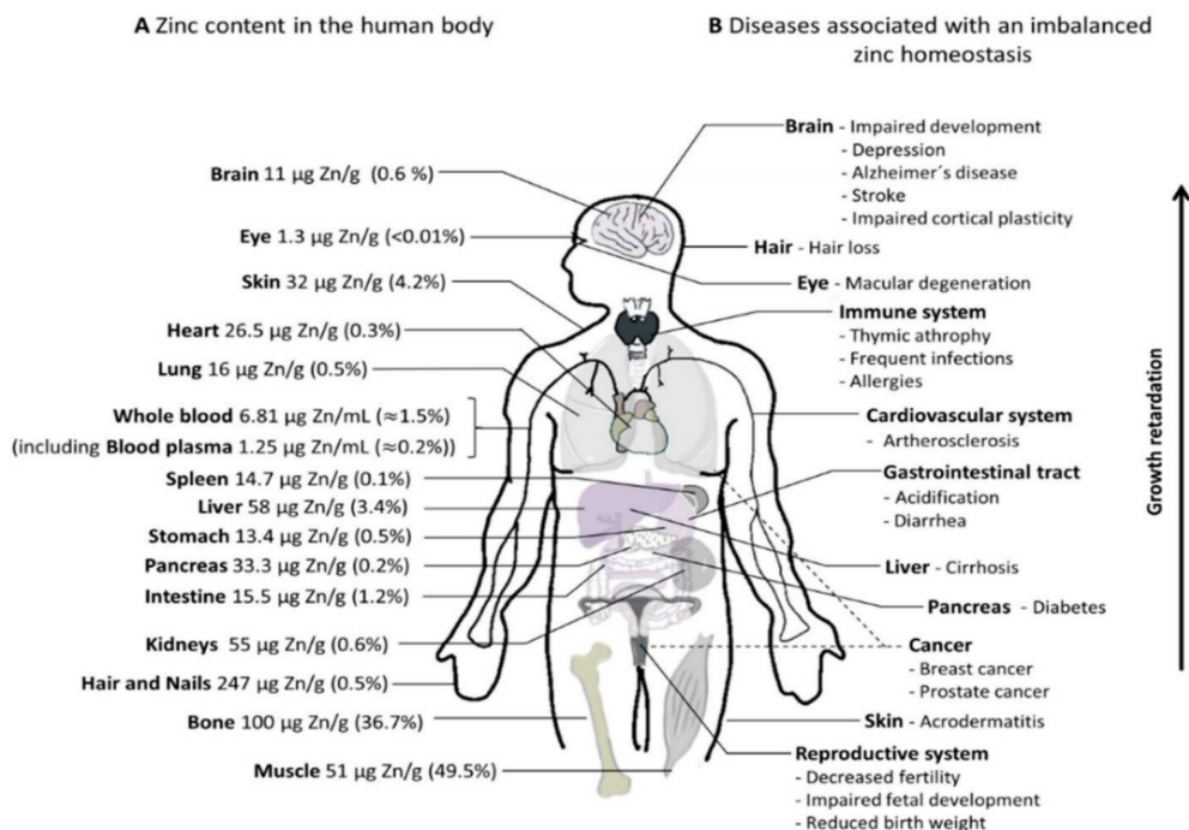


Abbildung 3: Überblick über die Zinkverteilung und den Zusammenhang mit Krankheiten im menschlichen Körper. (A) Ungefährer Zinkgehalt (µg pro g Feuchtgewicht) der jeweiligen Gewebe und der daraus resultierende Anteil am Gesamtzink des Körpers. (B) Krankheiten der jeweiligen Organsysteme, die mit einer unausgewogenen Zinkhomöostase verbunden sind. Autoren und Copyright: Maria Maares und Hajo Haase²⁶

Es ist zwar klar, dass sich ein Zinkmangel in verschiedenen Symptomen äussert und mit verschiedenen Gesundheitsstörungen in Verbindung gebracht wird, aber es gibt auch zwingende Beweise dafür, dass eine zusätzliche Zinkzufuhr das allgemeine Wohlbefinden positiv beeinflussen kann. So kann eine Zinkergänzung beispielsweise entzündungs- und immunbezogene Faktoren beeinflussen, wie in verschiedenen klinischen Studien gezeigt wurde²⁷. Dies geschieht insbesondere durch eine Verringerung von CRP, hs-CRP und **TNF- α** , der IL-6-Expression und der Neutrophilenzahl bei gleichzeitiger Erhöhung der CD3- und CD4-T-Zellrezeptorpräsenz. Dies korreliert mit einer Modulation des Immunsystems hin zu weniger ausgeprägten Entzündungssignalen bei gleichzeitiger Verbesserung der "Immunüberwachung" zur Bekämpfung mikrobieller Invasionen²⁸ oder das Auftreten von Krebs effektiver zu reduzieren²⁹. Der antimikrobielle Bekämpfungsmechanismus von Zink steht im Einklang mit der Wirksamkeit bei der Verringerung der Symptome von Erkältungen^{30,31} und Infektionen der Atemwege im Allgemeinen³². Bei Erwachsenen wurde eine höhere Zinkzufuhr im Vergleich zu einer niedrigeren Zufuhr mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht, an verschiedenen Krebsarten im Verdauungstrakt zu erkranken³³ einschliesslich kolorektaler^{33,34} Speiseröhrenkrebs³⁵ und Bauchspeicheldrüsenkrebs³⁶. Im Hinblick auf entzündungsbedingte Erkrankungen war Zink erfolgreich bei der Behandlung von entzündlicher Akne³⁷⁻³⁹ Prävention von Mittelohrentzündungen bei Kindern⁴⁰ und zur Senkung des CRP-Spiegels bei COVID-19-Patienten^{41,42} ein Marker, der stark mit systemischen Entzündungen und ungünstigen Krankheitsverläufen assoziiert ist⁴³.

In der Meta-Analyse wurden 24 Studien untersucht, die 33 verschiedene Zink-Interventionen umfassten und insgesamt 14 515 Teilnehmer in den Zink-Supplementierungs- und Kontrollgruppen umfassten. Die Daten zeigten, dass eine Zinksupplementierung die Plasmalipidprofile positiv beeinflusst und zu einer signifikanten Verringerung des Gesamtcholesterins, des LDL-Cholesterins und der Triglyceride führt. In Anbetracht dieser Wirkungen ist eine Zinksupplementierung vielversprechend, um die mit Atherosklerose verbundenen Gesundheitsrisiken und Todesfälle zu verringern.⁴⁴

Mehrere Studien haben durchweg gezeigt, dass eine Zinksupplementierung die allgemeine Stimmung und die Wirksamkeit verschiedener antidepressiver Therapien bei der Verringerung depressiver Symptome verbessert. So führte beispielsweise die Zugabe von 25 mg Zink zu einer SSRI-Therapie zu einer Verringerung der Symptome, die anhand der HDRS-Skala gemessen wurden⁴⁵. In einer anderen Studie wurde festgestellt, dass 30 mg elementares Zink die depressiven Symptome bei fettleibigen Personen, die anhand der BDI-II-Ratingskala bewertet wurden, verbesserte und gleichzeitig die BDNF-Konzentration im Serum erhöhte⁴⁶. Ergänzende Untersuchungen bestätigten die früheren Ergebnisse und zeigten, dass die Zugabe von 25 mg Zink zur Imipramin-Therapie die Symptome bei behandlungsresistenten Personen, die anhand der BDI-Skala bewertet wurden, wirksam linderte⁴⁷. Bemerkenswert ist, dass in der letztgenannten Studie die Teilnehmer nicht auf Zinkmangel untersucht wurden, was darauf

hindeutet, dass eine Zinkergänzung unabhängig vom Zinkstatus im Blut der psychischen Gesundheit zugute kommen kann.

Verbesserte Zinkabsorption (Rolle von Histidin)

Damit Zink seine biologischen Funktionen wirksam erfüllen kann, muss es in den richtigen Mengen zur Verfügung stehen, vor allem über die Nahrungsaufnahme und die Zellaufnahme. Mehrere gut bekannte Variablen können sich jedoch negativ auf diese Bioverfügbarkeit auswirken. Auch wenn bestimmte medizinische Bedingungen die Menge des verfügbaren Zinks verringern können, indem sie die Expression von Zink-Transportern reduzieren, wird die Hauptdeterminante der Zink-Bioverfügbarkeit allgemein als die Absorption von Zink aus der Nahrung angesehen. Mit Hilfe von Dünndarm-Perfusionstechniken an gesunden Probanden wurde festgestellt, dass die wichtigsten Stellen für die Zinkabsorption im menschlichen Verdauungssystem der Zwölffingerdarm⁴⁸ und das Jejunum²⁶ sind. Zink wird in erster Linie an der Oberfläche der Darmschleimhaut absorbiert, insbesondere in der Bürstensaummembran. Von dort aus wird es in die absorptiven Zellen, die Enterozyten, transportiert. Innerhalb dieser Zellen wird das Zink dann auf der anderen Seite wieder ausgeschieden und in den portalen Blutkreislauf freigesetzt. Hier bindet es sich hauptsächlich an Albumin, das den Mineralstoff weiter im Gewebe verteilt^{3,49}.

Die Effizienz der Zinkabsorption kann durch bestimmte Nahrungsbestandteile negativ beeinflusst werden. Eines der Haupthindernisse ist Myo-Inositolhexakisphosphat, allgemein bekannt als Phytat. Diese Verbindung neigt dazu, mit Zink unlösliche Komplexe zu bilden, wodurch der Mineralstoff für die Aufnahme durch den Darm weniger zugänglich wird⁵⁰. Da dem menschlichen Verdauungssystem das Enzym Phytase fehlt, das Phytat abbaut, wird die Freisetzung von Zink aus diesen Komplexen weiter erschwert⁵¹. Ausserdem kann das Vorhandensein von Phytat zu einem Zinkmangel beitragen. Der Verzehr von Lebensmitteln, die reich an Eisen, Kalzium und Kupfer sind, kann die Zinkaufnahme ebenfalls behindern, da diese Elemente mit Zink um die gleichen Transportmechanismen und Trägerproteine konkurrieren.⁵²

Umgekehrt erhöht die Aufnahme von Eiweiss die Zinkabsorption⁵³. Dies ist nicht verwunderlich, da Proteine in Peptide und Aminosäuren zerlegt werden, die als direkte Bindungsliganden für Zink dienen können, wodurch die Bildung von Salzausfällungen verringert und der Transport verbessert wird. Gleichzeitig kann das Vorhandensein von intakten überschüssigen Proteinen in den Verdauungsflüssigkeiten die Zinkabsorption im Ileum erheblich verringern. Infolgedessen kann der Verzehr von Nahrungsmitteln mit hohem Proteingehalt, insbesondere bei Personen mit unreifem Verdauungssystem oder spezifischem Proteinbedarf (Sport), zu einer schlechteren Zinkabsorption führen, weshalb bei der zeitlichen Planung der Zinkaufnahme Vorsicht geboten ist⁵⁴. Unabhängig davon wurde vorgeschlagen, dass Aminosäuren tatsächlich eine Rolle bei der verbesserten Aufnahme von Zink spielen⁵⁵ und haben einen klaren Vorteil gegenüber den

entsprechenden Salzen. Es gibt zwei Möglichkeiten, wie diese Verbesserung zustande kommen kann:

- a) Aminosäuren bilden stabile Komplexe mit Metallen, die über Aminosäuretransporter mitaufgenommen werden;
- b) Liganden (Aminosäuren und Peptide) im Speisebrei, die eine spezifische Affinität zur Bindung mit Zink haben, können dessen Aufnahme verbessern. Sie erreichen dies, indem sie einen Affinitätsgradienten aufbauen, der das Zink effektiv zu den aktiven Stellen seiner Transporter lenkt und so seine Aufnahme optimiert.

Es hat sich gezeigt, dass L-Histidin mit zweiwertigen Ionen stabilere Komplexe bildet als jede andere Aminosäure⁵⁶. Dies wurde auch durch die Tatsache unterstützt, dass ein Verhältnis von 2:1 bis 3:1 von Histidin mit Zink eine bessere Absorption im Ileum der Ratte bewirkte als die von Citrat-, Glucoronat- und Picolinat-Komplexen.⁵⁷ In einer anderen Studie wurden die Auswirkungen des Zinkspiegels im Gehirn untersucht, wobei festgestellt wurde, dass sowohl ein Mangel als auch ein Überschuss schädliche Auswirkungen haben können, wie z.B. Beeinträchtigungen des Lernens und des Gedächtnisses sowie zunehmende Funktionsstörungen in alternden Gehirnen. Die Forschung konzentrierte sich speziell auf die Wirksamkeit des Zink-Histidin-Komplexes ($\text{Zn}(\text{His})(2)$) beim Schutz kortikaler Neuronen vor oxidativen Schäden, die durch Wasserstoffperoxid verursacht werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Vorbehandlung von Neuronen mit subtoxischen Zink-Histidin-Mengen die Lebensfähigkeit der Zellen verbessert und die durch Wasserstoffperoxid verursachten Schäden minimiert. Noch wichtiger ist, dass Zink-Histidin in Bezug auf die anti-apoptotischen Eigenschaften wirksamer war als Zink und die Aktivierung von Caspase-3 und die Phosphorylierung der c-jun-N-terminalen Kinase hemmte.⁵⁸ Die gleichzeitige Verabreichung von Histidin verbesserte in einer Rattenstudie auch die Bioverfügbarkeit von Zink aus Zinkoxid⁵⁹. Schliesslich bestätigte die Studie an menschlichen Patienten mit Leberzirrhose die Nützlichkeit des Zink-Histidin-Komplexes⁶⁰ und zeigte überlegene Ergebnisse in Bezug auf die Bioverfügbarkeit.

Schlussfolgerung: Zink Vida verwendet eine hochwirksame Zink-Histidin-Komplexformel, die entwickelt wurde, um die Absorptionsraten auf ein hervorragendes Niveau zu optimieren und dadurch die mit Zink verbundenen gesundheitlichen Vorteile deutlich zu verstärken. Zink Vida ist nicht nur wirksam, sondern auch ausserordentlich sicher, da seine hochaffine Bindung mit Histidin das Risiko einer Zinktoxizität deutlich minimiert.

Referenzen

1. Vallee, B. L. & Falchuk, K. H. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol. Rev.* 73, 79–118 (1993).
2. Cousins, R. J. Nutritional regulation of gene expression. *Am. J. Med.* 106, 20–23 (1999).
3. Krebs, N. F. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *J. Nutr.* 130, 1374S–1377S (2000).
4. Li, T. et al. Zinc binding strength of proteins dominates zinc uptake in Caco-2 cells. *RSC Adv.* 12, 21122–21128 (2022).
5. Lu, J., Stewart, A. J., Sadler, P. J., Pinheiro, T. J. T. & Blindauer, C. A. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. *Biochem. Soc. Trans.* 36, 1317–1321 (2008).
6. Kambe, T., Tsuji, T., Hashimoto, A. & Itsumura, N. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol. Rev.* 95, 749–784 (2015).
7. Wessells, K. R. et al. Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men. *J. Nutr.* 140, 2128–2133 (2010).
8. Lowe, N. M., Fekete, K. & Decsi, T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 89, 2040S–2051S (2009).
9. Andreini, C. & Bertini, I. A bioinformatics view of zinc enzymes. *J. Inorg. Biochem.* 111, 150–156 (2012).
10. Vallee, B. L. & Auld, D. S. Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry* 29, 5647–5659 (1990).
11. Gamsjaeger, R., Liew, C. K., Loughlin, F. E., Crossley, M. & Mackay, J. P. Sticky fingers: zinc-fingers as protein-recognition motifs. *Trends Biochem. Sci.* 32, 63–70 (2007).
12. Andreini, C., Bertini, I. & Cavallaro, G. Minimal functional sites allow a classification of zinc sites in proteins. *PLoS One* 6, e26325 (2011).
13. Berg, J. M. & Shi, Y. The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* 271, 1081–1085 (1996).
14. Krishna, S. S., Majumdar, I. & Grishin, N. V. Structural classification of zinc fingers: survey and summary. *Nucleic Acids Res.* 31, 532–550 (2003).
15. Laity, J. H., Lee, B. M. & Wright, P. E. Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 11, 39–46 (2001).
16. Daniel, A. G. & Farrell, N. P. The dynamics of zinc sites in proteins: electronic basis for coordination sphere expansion at structural sites. *Metallomics* 6, 2230–2241 (2014).
17. Touw, W. G., van Beusekom, B., Evers, J. M. G., Vriend, G. & Joosten, R. P. Validation and correction of Zn-Cys/His complexes. *Acta Crystallogr. D Struct. Biol.* 72, 1110–1118 (2016).
18. Devirgiliis, C., Zalewski, P. D., Perozzi, G. & Murgia, C. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. *Mutat. Res.* 622, 84–93 (2007).
19. Hambidge, M. Human zinc deficiency. *J. Nutr.* 130, 1344S–1349S (2000).
20. Marger, L., Schubert, C. R. & Bertrand, D. Zinc: an underappreciated modulatory factor of brain function. *Biochem. Pharmacol.* 91, 426–435 (2014).
21. Maret, W. & Sandstead, H. H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 20, 3–18 (2006).
22. Prasad, A. S. et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am. J. Clin. Nutr.* 85, 837–844 (2007).
23. Sandstead, H. H. Human zinc deficiency: discovery to initial translation. *Adv. Nutr.* 4, 76–81 (2013).
24. Takeda, A. & Tamano, H. Insight into zinc signaling from dietary zinc deficiency. *Brain Res. Rev.* 62, 33–44 (2009).
25. Rosenblum, H., Wessler, J. D., Gupta, A., Maurer, M. S. & Bikdeli, B. Zinc deficiency and heart failure: A systematic review of the current literature. *J. Card. Fail.* 26, 180–189 (2020).
26. Maares, M. & Haase, H. A guide to human zinc absorption: General overview and recent advances of in vitro intestinal models. *Nutrients* 12, 762 (2020).

27. Jafari, A., Noormohammadi, Z., Askari, M. & Daneshzad, E. Zinc supplementation and immune factors in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 62, 3023–3041 (2022).
28. Messiaen, P. E., Cuyx, S., Dejagere, T. & van der Hilst, J. C. The role of CD4 cell count as discriminatory measure to guide chemoprophylaxis against *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients: A systematic review. *Transpl. Infect. Dis.* 19, e12651 (2017).
29. Pardoll, D. M. & Topalian, S. L. The role of CD4⁺ T cell responses in antitumor immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 10, 588–594 (1998).
30. Singh, M. & Das, R. R. Cochrane Review: Zinc for the common cold. *Evid. Based Child Health* 7, 1235–1308 (2012).
31. 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. *CMAJ* 184, E551–61 (2012).
32. Hunter, J. et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 11, e047474 (2021).
33. Li, P. et al. Association between zinc intake and risk of digestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 33, 415–420 (2014).
34. Qiao, L. & Feng, Y. Intakes of heme iron and zinc and colorectal cancer incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control* 24, 1175–1183 (2013).
35. Ma, J. et al. Increased total iron and zinc intake and lower heme iron intake reduce the risk of esophageal cancer: A dose-response meta-analysis. *Nutr. Res.* 59, 16–28 (2018).
36. Li, L. & Gai, X. The association between dietary zinc intake and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Biosci. Rep.* 37, BSR20170155 (2017).
37. Verma, K. C., Saini, A. S. & Dhamija, S. K. Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: a double-blind trial. *Acta Derm. Venereol.* 60, 337–340 (1980).
38. Dreno, B. et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 203, 135–140 (2001).
39. Dreno, B., Amblard, P., Agache, P., Sirot, S. & Litoux, P. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne. *Acta Derm. Venereol.* 69, 541–543 (1989).
40. Gulani, A. & Sachdev, H. S. Zinc supplements for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, CD006639 (2014).
41. Corrao, S. et al. Does evidence exist to blunt inflammatory response by nutraceutical supplementation during COVID-19 pandemic? An overview of Systematic Reviews of vitamin D, vitamin C, melatonin, and zinc. *Nutrients* 13, 1261 (2021).
42. Olczak-Pruc, M. et al. The effect of zinc supplementation on the course of COVID-19 - A systematic review and meta-analysis. *Ann. Agric. Environ. Med.* 29, 568–574 (2022).
43. Smilowitz, N. R. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur. Heart J.* 42, 2270–2279 (2021).
44. Ranasinghe, P. et al. Effects of Zinc supplementation on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Metab. (Lond.)* 12, 26 (2015).
45. Ranjbar, E. et al. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy, inflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in patients with major depression. *Nutr. Neurosci.* 17, 65–71 (2014).
46. Solati, Z., Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Mahmoodianfard, S. & Gohari, M. R. Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutr. Neurosci.* 18, 162–168 (2015).
47. Siwek, M. et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. *J. Affect. Disord.* 118, 187–195 (2009).
48. Steinhardt, H. J. & Adibi, S. A. Interaction between transport of zinc and other solutes in human intestine. *Am. J. Physiol.* 247, G176–82 (1984).

49. Kambe, T., Taylor, K. M. & Fu, D. Zinc transporters and their functional integration in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 296, 100320 (2021).
50. Kumar, V., Sinha, A. K., Makkar, H. P. S. & Becker, K. Dietary roles of phytate and phytase in human nutrition: A review. *Food Chem.* 120, 945–959 (2010).
51. Lönnerdal, B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.* 130, 1378S–83S (2000).
52. Forbes, R. M., Parker, H. M. & Erdman, J. W. Effects of dietary phytate, calcium and magnesium levels on zinc bioavailability to rats. *J. Nutr.* 114, 1421–1425 (1984).
53. Miller, L. V., Krebs, N. F. & Hambidge, K. M. Mathematical model of zinc absorption: effects of dietary calcium, protein and iron on zinc absorption. *Br. J. Nutr.* 109, 695–700 (2013).
54. Cousins, R. J. & Smith, K. T. Zinc-binding properties of bovine and human milk in vitro: influence of changes in zinc content. *Am. J. Clin. Nutr.* 33, 1083–1087 (1980).
55. Sauer, A. K. et al. Characterization of zinc amino acid complexes for zinc delivery in vitro using Caco-2 cells and enterocytes from hiPSC. *Biometals* 30, 643–661 (2017).
56. Maley, L. E. & Mellor, D. P. Stability of some Metal Complexes of Histidine. *Nature* 165, 453–453 (1950).
57. Wapnir, R. A., Khani, D. E., Bayne, M. A. & Lifshitz, F. Absorption of zinc by the rat ileum: Effects of histidine and other low-molecular-weight ligands. *J. Nutr.* 113, 1346–1354 (1983).
58. Williams, R. J., Spencer, J. P. E., Goni, F. M. & Rice-Evans, C. A. Zinc-histidine complex protects cultured cortical neurons against oxidative stress-induced damage. *Neurosci. Lett.* 371, 106–110 (2004).
59. Ishihara, K. et al. Zinc bioavailability is improved by the micronised dispersion of zinc oxide with the addition of L-histidine in zinc-deficient rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 54, 54–60 (2008).
60. Schölmerich, J. et al. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. II. Studies on patients with liver cirrhosis and the influence of the time of application. *Am. J. Clin. Nutr.* 45, 1487–1491 (1987).