

SROCZYŃSKA, Monika, LUCHOWSKA, Anna & ŻACZEK, Aleksandra. Zinc for the Common Cold: Is It Worth a Try? *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(3):74-78. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.03.010>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41587>
<https://zenodo.org/record/7550991>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 29.12.2022. Revised: 17.01.2023. Accepted: 17.01.2023.

Zinc for the Common Cold: Is It Worth a Try? Cynk na przeziębienie: Czy warto spróbować?

Monika Sroczyńska

Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów,
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

ORCID 0000-0002-8888-9056

<https://orcid.org/0000-0002-8888-9056>

E-mail: monika.sroczyńska@gmail.com

Anna Luchowska

Studenckie Koło Naukowe Ortopedii Szczękowej i Ortodonecji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ORCID 0000-0002-5207-3936

<https://orcid.org/0000-0002-5207-3936>

E-mail: aswatowska@gmail.com

Aleksandra Żaczek

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, Aleja Kraśnicka 100,
20-718 Lublin

ORCID 0000-0002-7104-1454

<https://orcid.org/0000-0002-7104-1454>

E-mail: zaczekaleksandra1@gmail.com

Abstract

Introduction: Common cold is a viral infection of upper respiratory tract, caused by over 200 strains of viruses, mainly rhinoviruses, coronaviruses, adenoviruses and rotaviruses. The common cold is the most frequent infection among the human population and is responsible for up to 20% of all medical visits in developed countries. Despite this fact, no vaccine nor cure currently exists. In recent years a number of studies have been published, describing effects of zinc supplementation on reduction of a duration of a common cold.

Aim of the study: A summary of the current state of knowledge, treatment efficacy and future possibilities regarding the use of zinc during the common cold.

Methods and materials: A review of the available literature on PubMed database, using keywords: „common cold”, „zinc supplementation”, „viral infection”

Results: Usage of zinc in appropriate dose during common cold leads to shortening the duration of an infection, as well as reducing severity of symptoms. Zinc supplementation has also a documented effect on decreasing risk of viral infection.

Conclusions: Common cold, while being the most frequent viral infection among human population in developed world, leads to serious socioeconomic consequences. Therefore any aid in shortening the duration of this illness is much needed. Since zinc supplements have a documented positive effect on the speed of healing during acute viral infections and do not carry a significant number of side effects, they can be successfully used to treat the common cold.

Key words: Common Cold; Zinc supplementation; Upper respiratory tract infections; Viral infection

Abstrakt

Wprowadzenie: Przeziębienie jest infekcją wirusową górnych dróg oddechowych, wywoływaną przez ponad 200 szczepów wirusów, głównie rinowirusów, koronawirusów, adenowirusów i rotawirusów. Przeziębienie jest najczęstszą infekcją wśród populacji ludzkiej i odpowiada za nawet 20% wszystkich wizyt lekarskich w krajach rozwiniętych. Pomimo tego faktu, nie istnieje obecnie żadna szczepionka ani lek. W ostatnich latach ukazało się wiele prac opisujących wpływ suplementacji cynkiem na skrócenie czasu trwania przeziębienia.

Cel pracy: Podsumowanie obecnego stanu wiedzy, skuteczności leczenia i przyszłych możliwości dotyczących stosowania cynku w czasie przeziębienia.

Metodyka i materiały: Przegląd dostępnego piśmiennictwa w bazie PubMed, z użyciem słów kluczowych: "common cold", "zinc supplementation", "viral infection".

Wyniki: Stosowanie cynku w odpowiedniej dawce podczas przeziębienia prowadzi do skrócenia czasu trwania infekcji, a także zmniejszenia nasilenia objawów. Suplementacja cynkiem ma również udokumentowany wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcji wirusowej.

Wnioski: Przeziębienie, będąc najczęstszą infekcją wirusową wśród populacji ludzkiej w krajach rozwiniętych, prowadzi do poważnych konsekwencji socjoekonomicznych. Dlatego każda pomoc w skróceniu czasu trwania tej choroby jest bardzo potrzebna, a ponieważ suplementy cynku mają udokumentowany pozytywny wpływ na szybkość zdrowienia podczas ostrych infekcji wirusowych i nie niosą ze sobą znaczącej liczby działań niepożądanych, mogą być z powodzeniem stosowane w leczeniu przeziębienia.

Słowa kluczowe: Przeziębienie; Suplementacja cynkiem; Infekcje górnych dróg oddechowych; Infekcja wirusowa

Wstęp: Przeziębienie jest najczęstszą chorobą zakaźną w krajach wysokorozwiniętych i nadal nie ma skutecznego leczenia przyczynowego ani szczepionki [1]. Objawy są samoograniczające, a bez leczenia choroba trwa do 10 dni. Obecnie podstawowym celem opieki jest zmniejszenie nasilenia objawów i skrócenie okresu niezdolności do pracy. Przypadki przeziębienia są zwykle łagodne i nie prowadzą do hospitalizacji ani długotrwałych problemów zdrowotnych. Jednak ze względu na wysoką zachorowalność i znaczącą zaraźliwość stanowi ono 20% wizyt lekarskich w krajach rozwiniętych [2]. Tym samym choroba ta powoduje duże straty społeczno-ekonomiczne, poprzez spadek produktywności, wywołany nieobecnością w szkole i pracy. Tylko w 2016 roku z powodu zakażeń górnych dróg oddechowych utracono około 6 090 503 lat życia w zdrowiu [2]

II Cel pracy: Przeziębienie nadal pozostaje poważnym problemem dla zdrowia publicznego, dlatego należy podjąć kroki, które przynajmniej zmniejszą czas trwania lub częstość występowania tej choroby. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy i skuteczności stosowania cynku w leczeniu i profilaktyce przeziębienia.

III Metoda: Przegląd dostępnego piśmiennictwa w bazie PubMed, z użyciem słów kluczowych: "przeziębienie", "infekcje górnych dróg oddechowych", "suplementacja cynkiem", "wirus". Słowa te zostały połączone w różnych konfiguracjach z zastosowaniem spójników.

IVa Patogeneza: Przeziębienie jest wywoływane przez ponad 200 różnych szczepów wirusów [17]. Najczęstszym typem odpowiedzialnym za zakażenie są rinowirusy [16]. Objawy przeziębienia są najprawdopodobniej związane z odpowiedzią immunologiczną na wirusa [1]. Ze względu na samą liczbę różnych wirusów, istnieje wiele różnych odpowiedzi immunologicznych. Wirusy, jako pasożyty obligatoryjne, przejmują szlaki komórkowe gospodarza, takie jak zaprogramowana śmierć komórki, tłumiąc odpowiedź przeciwwirusową gospodarza. Badania sugerują na przykład silną rolę nekroptozy w infekcji rinowirusowej, wspomagając wirusa w dalszym rozprzestrzenianiu się [6]. Z powodu mnogości i różnorodności wirusów i patomechanizmów zakażenia, trudno jest stworzyć jeden skuteczny lek na przeziębienie.

IVb Naturalne źródła cynku: Produkty spożywcze bogate w cynk to wołowina, wieprzowina, mleko, sery, rośliny strączkowe, ryby w skorupkach, orzechy, nasiona, pełne ziarna. Jędrób i owoce morza są bogate w cynk [14][15]. Podczas gdy wszystkie te produkty dostarczają rozsądną ilość cynku, niektóre źródła roślinne zawierają fityny, które mogą wiązać się z minerałem, obniżając jego wchłanianie. Cynk jest wchłaniany w jelicie cienkim za pomocą mechanizmu opartego na nośnikach. Absorpcja cynku jest różna w dietach stałych i zależy od zawartości cynku w pożywieniu oraz składu diety [14].

IVc Efekty suplementacji cynkiem: Przyjmowanie różnych mikroelementów, w tym cynku, powoduje wzmocnienie układu odpornościowego człowieka, poprzez wzmocnienie barier nabłonkowych, odporności komórkowej i produkcję przeciwciał [2,10]. Pewne poziomy mikroelementów są niezbędne do zapewnienia odpowiedniej funkcji różnych części układu odpornościowego. Odpowiadają one również za chemotaksję komórek wrodzonych oraz przyczyniają się do sprawnego działania neutrofilów i makrofagów. Niedobór wybranych składników mineralnych wpływa zarówno na odpowiedź humoralną, jak i na odporność komórkową [10]. Cynk, jako niezbędny pierwiastek śladowy, jest odpowiedzialny za wzrost, rozwój i utrzymanie funkcji immunologicznych [5]. Ponieważ niedobór cynku jest dość powszechny, dotykając nawet 25% populacji w krajach rozwijających się, powoduje on obniżenie odporności przeciwwirusowej [5]. Grupą szczególnie narażoną na niedobór cynku są weganie, wegetarianie, kobiety w ciąży i dzieci. Zalecane dzienne spożycie cynku dla osób dorosłych wynosi około 9 do 12 mg [10]. Rola cynku w utrzymaniu zdrowego układu odpornościowego może być podsumowana jako utrzymanie integralności barier błonowych, bezpośrednie działanie przeciwwirusowe, zmniejszenie stresu oksydacyjnego i ograniczenie uwalniania cytokin prozapalnych [10]. Uważa się, że podczas infekcji cynk hamuje zapalenie błony śluzowej nosa, a także hamuje wiązanie receptorów wirusowych i replikację w błonie śluzowej nosa [3]. W badaniach *in vitro* wykazano, że jonofory cynku mogą hamować replikację różnych koronawirusów [8]. Niektórzy autorzy stwierdzili również, że cynk może mieć również bezpośrednie działanie przeciwwirusowe na wirus RSV i Dengue [11].

IVd Cynk w terapii przeziębienia:

Leczenie cynkiem należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24h objawów infekcji, chociaż skuteczność wykazano również dla terapii wdrożonej do 3 dnia okresu objawowego, terapia powinna być kontynuowana do ustąpienia objawów [1,7,18, 20,21]. Skuteczność cynku może się różnić w zależności od czasu trwania choroby. Terapia cynkiem będzie bardziej efektywna w leczeniu infekcji z dłuższym okresem objawowym. Z analizy wynika, że w grupie przyjmującej pastylki cynkowe 15-dniowe przeziębienie skróciło się o 8 dni, ale krótkie 3-dniowe tylko o 1 dzień [4]. W badaniu Mossad (1996) glukonian cynku przyjmowany w postaci tabletek do ssania skrócił czas trwania przeziębienia średnio o 4 dni [4,18]. Kolejne metaanalizy randomizowanych badań klinicznych dotyczących wykorzystania pastylek z cynkiem w terapii infekcji górnych dróg oddechowych ujawniły, że czas trwania przeziębienia został skrócony średnio o 2,7 dnia (M. Science i in. 2012, Hemilä i in., 2016.). Z kolei niektóre z randomizowanych badań klinicznych nie potwierdzają jednak skuteczności terapii cynkiem [18,19].

Minimalna dawka cynku na dobę, dla której wykazano skuteczność to 75 mg. W badaniach przeprowadzonych z pastylkami, które zawierały niskie dawki cynku, <75 mg/dobę, jedynym nie wykazano wpływu pastylek na skrócenie przeziębienia. W przeciwieństwie do tego, cynk w dawce >75 mg/dzień istotnie skraca czas trwania choroby, przy czym w badaniach z pastylkami cynku najczęściej stosowano dawkę 80-92 mg/dobę [1,7,18,23]. Przeprowadzone metaanalizy badań klinicznych z udziałem dzieci poniżej 16 roku życia (Kurugol 2006a; Kurugol 2007; Macknin 1998) wykazały brak wpływu terapii cynkiem na przebieg przeziębienia w tej grupie wiekowej [7,9].

O braku skuteczności cynku u dzieci decyduje stosowanie go w mniejszych, pediatrycznych dawkach, a także niedojrzałość układu odpornościowego [9].

Metaanaliza ograniczona do trzech kontrolowanych placebo badań dotyczących wpływu pastylek z octanem cynku na infekcje przeziębieniowe, w których dawki cynku wynosiły >75 mg/dobę, ujawniła nie tylko skrócenie okresu objawowego infekcji, ale również zmniejszenie nasilenia poszczególnych nieprzyjemnych objawów. W przypadku objawów nosowych wykazano, że pastylki octanu cynku skracają wydzielinę z nosa o 34% i przekrwienie nosa o 37%, przy czym nie wykazano niejednorodności pomiędzy analizowanymi badaniami. Z kolei wpływ cynku na ból gardła był istotnie niejednorodny z $I^2 = 72\%$ ($P = 0,03$), łącznie oszacowano skrócenie o 18%. W żadnym z trzech badań indywidualnie nie stwierdzono istotnego wpływu na chrypkę [7]. Z kolei skrócenie okresu kaszlu oszacowano zbiorczo na 46%.

Najczęstszym działaniem niepożądanym cynku jest zły smak w ustach i nudności, nieznacznie częściej w stosunku do grupy placebo zgłaszano również ból brzucha (112 na 1000 vs w grupie placebo 94 na 1000 badanych otrzymujących placebo) oraz biegunkę (55 na 1000 vs 29 na 1000 badanych otrzymujących placebo) [9]. W badaniach klinicznych, w których podawano pacjentom cynk w dawce 150 mg/dobę przez wiele miesięcy [25,26,27] wykazano jako najczęstsze działania niepożądane dolegliwość bólowe brzucha i nudności, przy czym dolegliwości te były częściej zgłaszane w grupie kobiet, co przypuszczalnie ma związek z niższą średnią masą ciała. Zmniejszenie poziomu miedzi i zmiany hematologiczne zostały zgłoszone jako działania niepożądane długotrwałego podawania cynku w dużych dawkach, ale zmiany te są całkowicie odwracalne po zaprzestaniu przyjmowania cynku. Tak więc, biorąc pod uwagę, że podawanie cynku w dawce 150 mg/dobę przez wiele miesięcy nie powoduje trwałego uszkodzenia, wydaje się oczywistym, że stosowanie około 80 mg/dobę cynku przez okres do dwóch tygodni w postaci pastylek z octanem cynku nie spowoduje poważnych działań niepożądanych.

V Podsumowanie: Przeziębienie, mimo łagodnego przebiegu i samoograniczających się objawów, pozostaje istotnym problem zdrowia publicznego. Stosowanie terapeutycznych dawek cynku w odpowiedniej formie i dawce może potencjalnie poprawić szybkość leczenia ostrych infekcji wirusowych, takich jak przeziębienie, a także zmniejszyć nasilenie ich objawów. Ze względu na niski koszt, względne bezpieczeństwo i częsty niedobór cynku w populacji dorosłych, suplementy cynku są użyteczną pomocą podczas ostrych infekcji wirusowych.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References:

1. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. *Am Fam Physician*. 2019 Sep 1;100(5):281-289. PMID: 31478634.
2. Wang MX, Win SS, Pang J. Zinc Supplementation Reduces Common Cold Duration among Healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Micronutrients Supplementation. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jul;103(1):86-99. doi: 10.4269/ajtmh.19-0718. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32342851; PMCID: PMC7356429.
3. Murni IK, Prawirohartono EP, Triasih R. Potential Role of Vitamins and Zinc on Acute Respiratory Infections Including Covid-19. *Glob Pediatr Health*. 2021 May 31;8:2333794X211021739. doi: 10.1177/2333794X211021739. PMID: 34104701; PMCID: PMC8170274.
4. Hemilä H, Chalker E, Tukiainen J. Quantile Treatment Effect of Zinc Lozenges on Common Cold Duration: A Novel Approach to Analyze the Effect of Treatment on Illness Duration. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 1;13:817522. doi: 10.3389/fphar.2022.817522. PMID: 35177991; PMCID: PMC8844493.
5. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr*. 2019 Jul 1;10(4):696-710. doi: 10.1093/advances/nmz013. PMID: 31305906; PMCID: PMC6628855.
6. Kerr SL, Mathew C, Ghildyal R. Rhinovirus and Cell Death. *Viruses*. 2021 Apr 7;13(4):629. doi: 10.3390/v13040629. PMID: 33916958; PMCID: PMC8067602.
7. Hemilä H, Chalker E. The effectiveness of high dose zinc acetate lozenges on various common cold symptoms: a meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2015 Feb 25;16:24. doi: 10.1186/s12875-015-0237-6. PMID: 25888289; PMCID: PMC4359576.
8. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010 Nov 4;6(11):e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176. PMID: 21079686; PMCID: PMC2973827.
9. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2012 Jul 10;184(10):E551-61. doi: 10.1503/cmaj.111990. Epub 2012 May 7. PMID: 22566526; PMCID: PMC3394849.
10. Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*. 2020 Oct 20;12(10):3198. doi: 10.3390/nu12103198. PMID: 33092041; PMCID: PMC7589163.
11. Suara RO, Crowe JE Jr. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar;48(3):783-90. doi: 10.1128/AAC.48.3.783-790.2004. PMID: 14982765; PMCID: PMC353050.
12. Malik A, Taneja DK, Devasenapathy N, Rajeshwari K. Zinc supplementation for prevention of acute respiratory infections in infants: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2014 Oct;51(10):780-4. doi: 10.1007/s13312-014-0503-z. PMID: 25362008.
13. Kurugöl Z, Akilli M, Bayram N, Koturoglu G. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children. *Acta Paediatr*. 2006 Oct;95(10):1175-81. doi: 10.1080/08035250600603024. PMID: 16982486.
14. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci*. 2013 Feb;18(2):144-57. PMID: 23914218; PMCID: PMC3724376.
15. Mayo-Wilson E, Junior JA, Imdad A, Dean S, Chan XH, Chan ES, Jaswal A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 15;(5):CD009384. doi: 10.1002/14651858.CD009384.pub2. PMID: 24826920.
16. Mäkelä MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, Leinonen M, Saikku P, Kimpimäki M, Blomqvist S, Hyypiä T, Arstila P. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol*. 1998 Feb;36(2):539-42. doi: 10.1128/JCM.36.2.539-542.1998. PMID: 9466772; PMCID: PMC104573.
17. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis*. 2005 Nov;5(11):718-25. doi: 10.1016/S1473-3099(05)70270-X. PMID: 16253889; PMCID: PMC7185637.

18. Hemilä H. (2017). Duration of the Common Cold and Similar Continuous Outcomes Should Be Analyzed on the Relative Scale: a Case Study of Two Zinc Lozenge Trials. *BMC Med. Res. Methodol.* 17, 82. doi: 10.1186/s12874-017-0356-y
19. Hemilä H, Haukka J, Alho M, Vahtera J, Kivimäki M. Zinc acetate lozenges for the treatment of the common cold: a randomised controlled trial. 2020 Jan 23;10(1):e031662. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031662. PMID: 31980506; PMCID: PMC7045205.
20. Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open.* 2017 May 2;8(5):2054270417694291. doi: 10.1177/2054270417694291. PMID: 28515951; PMCID: PMC5418896.
21. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000 Aug 15;133(4):245-52. doi: 10.7326/0003-4819-133-4-200008150-00006. PMID: 10929163.
22. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2012 Jul 10;184(10):E551-61. doi: 10.1503/cmaj.111990. Epub 2012 May 7. PMID: 22566526; PMCID: PMC3394849.
23. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J.* 2011;5:51-8. doi: 10.2174/1874306401105010051. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21769305; PMCID: PMC3136969.
24. National Research Council. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC: The National Academies Press; 2001. p. 475.
25. Hallböök T, Lanner E. Serum-zinc and healing of venous leg ulcers. *Lancet.* 1972 Oct 14;2(7781):780-2. doi: 10.1016/s0140-6736(72)92143-5. PMID: 4116227.
26. Bamford JT, Gessert CE, Haller IV, Kruger K, Johnson BP. Randomized, double-blind trial of 220 mg zinc sulfate twice daily in the treatment of rosacea. *Int J Dermatol.* 2012 Apr;51(4):459-62. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05353.x. PMID: 22435439.
27. Simkin PA. Oral zinc sulphate in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1976 Sep 11;2(7985):539-42. doi: 10.1016/s0140-6736(76)91793-1. PMID: 60622.