

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/339987159>

On the reduction of COVID-19 associated case fatality rate: reckoning of a physicist

Preprint · March 2020

DOI: 10.13140/RG.2.2.15712.23041

CITATIONS

0

READS

2,812

1 author:



[Victor Atanasov](#)

Sofia University "St. Kliment Ohridski"

38 PUBLICATIONS 230 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



geometric field/QM-system interaction [View project](#)

On the reduction of COVID-19 associated case fatality rate¹: reckoning of a physicist

Върху намалението на степента на смъртност² от COVID-19: мислите на физик

Victor Atanasov³ / Виктор Атанасов

Sofia University, Faculty of Physics, 5 blvd J. Bourchier 1164 Sofia, Bulgaria / Софийски Университет,
Физически Факултет, бул. Дж. Баучер 5, 1164 София, България

Abstract/Абстракт

We argue that the human immune system is perfectly equipped to tackle SARS-CoV-2 virus and COVID-19 associated case fatality rate (C.F.R.) can be largely reduced by improving the zinc dietary intake and zinc cellular absorption (via Zn²⁺ ionophores for the elderly).

Твърдим, че имунната система на човека е перфектно оборудвана за справяне с вируса SARS-CoV-2 и COVID-19 свързаната степен на смъртност (С.С.) може значително да се намали чрез подобряване на приема на цинк чрез диетата и клетъчната абсорбция на цинка (чрез Zn²⁺ йонофори за възрастните хора).

Key words: SARS-CoV-2, 2019-nCoV, COVID-19, coronavirus / **ключови думи:** SARS-CoV-2, 2019-nCoV, COVID-19, корона вирус

Date/Дата: 17/03/2020

English lang. text/Текст на англ. език

The *Observables* associated with COVID-19 include [1]:

1. 80.9% of people will get over the SARS-CoV-2 virus infection (and COVID-19 disease) with mild or no symptoms at all.
2. COVID-19 is mild if present at all in children under 9 years of age (0% C.F.R.).
3. COVID-19 is manifest with progressively increasing C.F.R. as a function of the age (10-39y 0.2%; 40-49y 0.4%; 50-59y 1.3%; 60-69y 3.6%; 70-79y 8% and >80y 14.8%).
4. COVID-19 associated C.F.R. is sex dependent with bias towards men. Male's C.F.R. of 2.8% and is markedly higher than female's 1.7%.
5. COVID-19 associated C.F.R. dominates in the retiree occupation group 5.1%.
6. COVID-19 associated C.F.R. increases with the presence of comorbidities: cardiovascular disease 10.5%; diabetes 7.3%; chronic respiratory disease/ hypertension 6%; cancer 5.6%.
7. Hemoglobin median concentration (in g/L) in ICU⁴ care patients is 122, while for non-ICU care patients is 130.5, with little statistical significance (p=0.2) [2].

The first observable is key to *conquering the panic* over the present lack of a vaccine and/or a specific virus chemotherapy, that is the identification (approval) of a small molecule capable of a.) inhibiting the virus replication; b.) achieving therapeutic concentrations in affected tissues (lung, heart, intestines) *in vivo* and c.) being non-toxic.

The first observable is a proof that *the human immune system is perfectly equipped to tackle the virus*, therefore disease C.F.R. is mainly rooted in its improper functioning.

Naturally, we pose the question: *What is the most likely reason for the immune system dysfunction, which leads to non-negligible COVID-19 associated C.F.R. and is capable of explaining away the rest of the observables as self-evident?*

For the purpose of working out an answer to the question, we would raise a hypothesis based on the recommended Chinese treatment with chloroquine [3,4]. The almost universal anti-viral action of chloroquine (an inhibitor of endosomal acidification) is mainly associated with inhibiting pH-dependent steps of the viral replication[5].

¹ Case Fatality Rate **C.F.R.** = #deaths/(#deaths + #recovered); 2.3% according to [1].

² Степен на смъртност **С.С.** = #смъртни случаи/(# смъртни случаи + # излекувани); 2.3% според [1].

³ vatanaso@phys.uni-sofia.bg

⁴ Intensive Care Units (ICU)

However, chloroquine is amongst the few Zn^{2+} ionophores [6]. Others include zinc pyrithione, zinc dimethyldithiocarbamate (Ziram) and clioquinol [7]. The latter being a potential alternative to chloroquine. Ionophores are facilitators of ion transport across the cellular membrane.

Next, it is realized that Zn^{2+} inhibits coronavirus RNA polymerase activity in cell culture provided it is effectively heralded into the intracellular milieu, that is zinc ionophores block the replication of the virus [8].

Now we are in position to raise the following hypothesis: *Zn-deficit (in all its aspects) is the major cause of the COVID-19 associated high C.F.R.*

Suppose, this is indeed the most likely reason for the immune system dysfunction, than it should be able to explain the rest of the observables.

Let us begin:

Observables 2, 3 & 5 are exhausted by the statement that COVID-19 is characterized by progressively increasing C.F.R. as a function of the age and are explained away by Zn-deficiency being age related [9]: The serum Zn concentration is correlated inversely with age ($r=-0.11$, $p=0.018$). Note, the age-dependent deficiency is not necessarily dietary dependent but is rather an absorption issue.

Zn-deficiency and anemia are gender related [9]: The serum Zn concentration is 77.4 ± 9.7 microg/dL in men and 79.1 ± 10.4 microg/dL in women ($p=0.09$). Anemia (A) diagnosed by the World Health Organization criteria is present in 17.3% of men and in 13.5% of women - $A_{men}/A_{women} = 1.28$, while Covid-19 associated $C.F.R._{men}/C.F.R._{women} = 1.65$ which is close enough (28%) to explain *Observable 4*.

Observable 6, that is COVID-19 associated C.F.R. increases with the presence of comorbidities, can be explained away by the chronic condition induced Zn-deficiency in cancer (5.6% COVID-19 C.F.R.) and diabetes (7.3% COVID-19 C.F.R.) sufferers. The rest of the relevant comorbidities generally reduce survivability in acute inflammatory instances.

Zn is also the only variable associated with anemia risk [10] and is correlated with hemoglobin concentration [9], that is hemoglobin concentration can be used to infer Zn-deficiency. The serum Zn concentration is significantly lower in patients with anemia than in those without anemia. Note, *Observable 7* points to complications due to COVID-19 being associated with hemoglobin concentration being in the lower end (or below) of the range for the average healthy individual, which we interpret as an indication of Zn-deficiency.

In conclusion, we would like to turn the attention towards the 1+ billion people worldwide, who are Zn-deficient [11] and therefore at risk with respect to COVID-19 associated complications. The three major causes of Zn- deficiency are 1.) dietary – vegetarians at highest risk; 2.) poor absorption – elderly or suffering from *acrodermatitis enteropathica*; 3.) chronic conditions: alcohol addiction, cancer, diabetes, ect. The present hypothesis represents a falsifiable statement. If proven correct, improvement in the zinc dietary intake and zinc cellular absorption (via Zn^{2+} ionophores for the elderly) can lay the foundation for a doable and strong SARS-CoV-2 viral counter-measure and greatly reduce COVID-19 associated C.F.R., therefore reduce the need for draconian social distancing which vastly damages world economy.

Текст на български език /Bulgarian lang. text

Наблюдаемите, свързани с COVID-19 включват [1]:

1. 80,9% от хората ще преболедуват SARS-CoV-2 вирусната инфекция (и болестта COVID-19) с лека или никаква симптоматика.
2. COVID-19 е мека, ако изобщо присъства при деца под 9 години (0% С.С.).
3. COVID-19 се проявява с прогресивно увеличаваща се С.С. като функция на възрастта (10-39г 0,2%; 40-49г 0,4%; 50-59г 1,3%; 60-69г 3,6%; 70-79г 8% и > 80г 14,8%).
4. COVID-19, обвързаната С.С. зависи от пола с уклон към мъжете. Мъжката С.С. от 2,8% и е значително по-висока от 1,7% при жените.
5. COVID-19, обвързаната С.С. доминира в окупационната група на пенсионерите 5,1%.
6. COVID-19, обвързаната С.С. нараства с наличието на съпътстващи заболявания: сърдечно-съдови 10,5%; диабет 7,3%; хронични респираторни / хипертония 6%; рак 5,6%.

7. Средната концентрация на хемоглобина (в g / L) при пациентите, които се нуждаят от интензивно лечение, е 122, докато при пациентите, които не се нуждаят от интензивно лечение, е 130,5 с малка статистическа значимост ($p = 0,2$) [2].

Първото наблюдаемо е от ключово значение за *побеждаването на паниката* породена от липсата на ваксина и/или специфична вирусна химиотерапия, тоест идентифицирането (и одобрението) на малка молекула, способна да а.) инхибира репликацията на вируса; б.) постигане терапевтични концентрации в засегнатите тъкани (белите дробове, сърцето, червата) *ин vivo* и в.) която не е токсична.

Първото наблюдаемо е доказателство, че *имунната система на човека е перфектно оборудвана за справяне с вируса*, следователно степента на смъртност от болестта се корени главно в неправилното функциониране на имунната система.

Естествено, ние поставяме въпроса: *Коя е най-вероятната причина за дисфункцията на имунната система, и която води до не-пренебрежима С.С. свързана с COVID-19 и е в състояние да обясни останалата част от наблюдаемите като очевидни?*

За да се достигне до отговор на въпроса, излагаме хипотеза на базата на препоръчаното китайско лечение с хлороквин [3,4]. Почти универсалното анти-вирусно действие на хлороквина (инхибитор на ендозомното подкисляване) е свързано главно с инхибиране на рН-зависимите етапи на вирусната репликация [5].

Хлороквинът обаче е сред малкото Zn^{2+} йонофори [6]. Други подобни молекули включват цинк пиритион (zinc pyritione), цинк диметилдитиокарбамат (zinc dimethyldithiocarbamate (Ziram)) и клиоквинол (clioquinol) [7]. Последният е потенциална алтернатива на хлороквина. Йонофорите са молекули улесняващи транспортирането на йони през клетъчната мембрана.

По-нататък, показано е, че Zn^{2+} инхибира активността на коронавирусната РНК полимераза в клетъчна култура, при условие че е ефективно въведена във вътрешноклетъчната среда, тоест цинковите йонофори блокират репликацията на вируса [8].

Сега сме в състояние да изкажем следната хипотеза: *Дефицитът на цинк (във всичките му аспекти) е основната причина за свързаната със COVID-19 висока степен на смъртност.*

Да предположим, че това наистина е най-вероятната причина за дисфункцията на имунната система, тогава трябва да можем да обясним останалата част от наблюдаемите като очевидни.

Нека започнем:

Наблюдаеми 2, 3 и 5 се изчерпват с твърдението, че COVID-19 се характеризира с прогресивно увеличаваща се С.С. като функция на възрастта и се обясняват с това, че дефицитът на цинк е свързан с възрастта [9]: Серумната концентрация на цинк е анти-корелирана с възрастта ($r = -0,1$, $p = 0,02$). Забележете, възрастово обусловеният дефицит на цинк не е непременно свързан с хранителния режим, а е по-скоро въпрос на затруднено усвояване.

Дефицитът на цинк и анемията са свързани с пола [9]: Серумната концентрация на цинк е $77,4 \pm 9,7$ microg/dL при мъжете и $79,1 \pm 10,4$ microg/dL при жените ($p = 0,09$). Анемията (A), диагностицирана по критериите на Световната здравна организация, е налична при 17,3% от мъжете и при 13,5% от жените, т.е. отношението - $A_{\text{мъже}} / A_{\text{жени}} = 1,28$, докато $C_{\text{С.мъже}} / C_{\text{С.жени}} = 1,65$ свързана с Covid-19, е достатъчно близо (28%), за да се обясни *Наблюдаемо 4*.

Наблюдаемо 6, което е свързано със увеличаваща се с наличието на придружаващи заболявания С.С. при COVID-19, може да се обясни със хроничния цинков дефицит на страдащите от рак (5,6% С.С. при COVID-19) и диабет (7,3% С.С. при COVID-19). Останалите от значимите съпътстващите заболявания са стандартно свързани с редукция на преживяемостта при остри възпалителни заболявания.

Концентрацията на цинк е и единствената променлива, свързана с риска от анемия [10] и определя концентрацията на хемоглобин [9], тоест концентрацията на хемоглобин може да се използва за установяване на дефицит на цинк. Серумната концентрация на цинк е значително по-ниска при пациенти с анемия, отколкото при тези без анемия. Забележете, *Наблюдаемо 7* сочи, че усложненията при COVID-19 се дължат на това, че концентрацията на хемоглобин при страдащите е в долния край (или под) диапазона за средно статистическия здрав индивид, което ние интерпретираме като индикация за дефицит на цинк.

В заключение, бихме искали да обърнем внимание на това, че $1+$ милиарда души по света, страдат от дефицит на цинк [11] и следователно са изложени на риск от усложнения, свързани с COVID-19. Трите основни причини за недостиг на цинк са: 1. хранителен режим - вегетарианци са с най-висок риск; 2.) лоша абсорбция - възрастните хора или страдащите от акродерматит ентеропатика; 3.) хронични състояния: алкохолна зависимост, рак, диабет и др. Настоящата хипотеза представлява фалшифицируемо твърдение, т.е. може да бъде подложена на проверка. Ако се окаже правилна, подобряването на приема на цинк в хранителния режим и клетъчната абсорбция на цинк (чрез Zn^{2+} йонофори за възрастните хора) може да постави основата за изпълнимо и силно противодействие на вируса SARS-CoV-2 и значително да намали свързаната с COVID-19 степен на смъртност, като по този начин доведе до отпадане на нуждата от драконовски мерки за социална изолация – силно увреждаща световната икономика.

Bibliography/Библиография

- [1] Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41(2):145–151. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- [2] *Chaolin Huang, et al.*, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, the *Lancet*, 395, p497 (2020) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- [3] Jianjun Gao, Zhenxue Tian, Xu Yang, Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies, *BioScience Trends*, 2020, Volume 14, Issue 1, Pages 72-73, Released March 16, 2020, [Advance publication] Released February 19, 2020, Online ISSN 1881-7823, Print ISSN 1881-7815, <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- [4] Wang, M., Cao, R., Zhang, L. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* **30**, 269–271 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- [5] A. Savarino, J. R. Boelaert, A. Cassone, G. Majori, R. Cauda, Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases, *The Lancet*, 3, p722 (2003); [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5)
- [6] Xue J, Moyer A, Peng B, Wu J, Hannafon BN, et al. (2014) Chloroquine Is a Zinc Ionophore, *PLoS ONE* 9(10): e109180. doi:10.1371/journal.pone.0109180
- [7] Ding, W.-Q. and Lind, S.E. (2009), Metal ionophores – An emerging class of anticancer drugs, *IUBMB Life*, 61: 1013-1018. doi:10.1002/iub.253
- [8] te Velthuis AJW, van den Worm SHE, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, et al. (2010) Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog* 6(11): e1001176. doi:10.1371/journal.ppat.1001176
- [9] Idei M, Miyake K, Horiuchi Y, et al. [Serum zinc concentration decreases with age and is associated with anemia in middle-aged and elderly people]. *Rinsho byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology*. 2010 Mar; 58(3):205-210. PMID: 20408437 – 40 years course study!
- [10] Lisa A Houghton, Winsome R Parnell, Christine D Thomson, Timothy J Green, Rosalind S Gibson, Serum Zinc Is a Major Predictor of Anemia and Mediates the Effect of Selenium on Hemoglobin in School-Aged Children in a Nationally Representative Survey in New Zealand, *The Journal of Nutrition*, Volume 146, Issue 9, September 2016, Pages 1670–1676, <https://doi.org/10.3945/jn.116.235127>
- [11] Kumssa, D., Joy, E., Ander, E. *et al.* Dietary calcium and zinc deficiency risks are decreasing but remain prevalent. *Sci Rep* **5**, 10974 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep10974>