



Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) a stan odżywienia i sposób żywienia – przegląd literatury

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and nutritional status and dietary habits – literature review

Dawid Rosiejka^{1, A–D}, Emilia Korek^{2, E–F}

¹ Student Wydziału Medycznego, kierunek Dietetyka, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

² Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Rosiejka D, Korek E. Choroba koronawirusowa 2019 (COVID-19) a stan odżywienia i sposób żywienia – przegląd literatury. Med Og Nauk Zdr. 2022; 28(2): 111–120. doi: 10.26444/monz/148058

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Obecnie świat opanowany jest przez pandemię choroby koronawirusowej (COVID-19), która mocno wpływa na system ochrony zdrowia. Sposób żywienia i stan odżywienia organizmu mają znaczący wpływ na przebieg oraz wynik leczenia COVID-19. Celem pracy jest podsumowanie dotychczasowego stanu wiedzy na temat wpływu sposobu żywienia i stanu odżywienia na rozwój i przebieg choroby koronawirusowej oraz przedstawienie propozycji zaleceń żywieniowych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu COVID-19.

Metody przeglądu. Do wyszukiwania użyto bazy PubMed i fraz w języku angielskim: „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „żywnienie”, „dieta” oraz oficjalnych stron internetowych organizacji i stowarzyszeń medycznych.

Opis stanu wiedzy. Przewlekły stan zapalny, zaburzenia układu odpornościowego, choroby przewlekłe, zaburzenia stanu odżywienia i niedobór składników odżywczych mogą stanowić czynniki związane z ciężkością i przebiegiem COVID-19. Składniki odżywcze pełnią rolę w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej i wykazują działanie przeciwzapalne. Badania sugerują znaczenie mikroskładników odżywczych w interakcjach między układem odpornościowym a wirusami, w tym SARS-CoV-2. Rola w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej odgrywają: cynk, selen, miedź, żelazo, witaminy D, A, C, E oraz z grupy B, a także probiotyki. Niedobór tych składników może powodować niekorzystny przebieg choroby koronawirusowej.

Podsumowanie. Stan odżywienia organizmu, sposób żywienia, w tym dostarczenie niezbędnych składników odżywczych mogą powodować zmniejszenie podatności na zachorowanie oraz łagodzić ciężkość przebiegu choroby koronawirusowej. Rola żywienia i interwencji dietetycznych w COVID-19 jest bardzo obiecująca. Obszar ten jest nowatorski, dlatego potrzebne są dalsze badania, aby uzasadnić korzyści tych działań w zwalczaniu choroby koronawirusowej.

Słowa kluczowe

stan odżywienia, dieta, sposób żywienia, COVID-19

■ Abstract

Introduction and Objective. Currently, the world is affected by the pandemic caused by coronavirus disease (COVID-19), which strongly affects the health care system. Dietary habits and nutritional status of the body significantly influence the course and outcome of COVID-19 treatment. The aim of this study is the summary of the current knowledge about the impact of dietary habits and nutritional status on the development and course of coronavirus disease and the presentation of nutritional recommendations for the dietary management in COVID-19 treatment.

Review methods. The PubMed database and the official websites of medical organizations and associations were searched for the English phrases ‘COVID-19’, ‘SARS-CoV-2’, ‘nutrition’, ‘diet’.

Brief description of the state of knowledge. Chronic inflammation, immune system disorders, chronic diseases, nutritional status disorders and deficiency of nutrients might present possible factors associated with the severity and course of COVID-19. The nutrients play a direct role as co-factors and regulators of the immune system and reveal anti-inflammatory effects. The supply of zinc, selenium, copper, iron, vitamin D, A, C, and B-group, as well as probiotics is important for the optimal function of the immune system. Deficiency of this micronutrients plays a remarkable role in an adverse course of COVID-19.

Summary. The nutritional status of the body, dietary habits including the supply of necessary nutrients can have an impact of the reduction of susceptibility and alleviate the adverse consequences of coronavirus disease. The role of diet and nutritional interventions in COVID-19 is highly promising. This area of study is innovative; therefore, further investigations are needed to justify specific benefits from these actions for combating coronavirus disease.

Key words

nutritional status, diet, nutrition, COVID-19

Adres do korespondencji: Emilia Korek, Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań, Polska
E-mail: ekorek@ump.edu.pl

Nadesłano: 17.02.2022; zaakceptowano do publikacji: 5.04.2022; publikacja online: 12.05.2022

WPROWADZENIE

Pierwsze przypadki zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wśród ludzi zarejestrowano w 2019 roku w Wuhan w Chinach [1]. Choroba koronawirusowa (COVID-19) jest wywoływana przez koronawirusa typu 2 ostrego zespołu oddechowego, który jest otoczkowym, dodatnim, jednoniciowym wirusem RNA, należącym do rodzaju β -koronawirusa [2, 3]. SARS-CoV-2 ma podstawowy wskaźnik reprodukcji 2,2 [1], co w połączeniu z wysoką mutacją i rekombinacją powoduje, że zakażenia SARS-CoV-2 rozprzestrzeniają się bardzo szybko i stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego [4], powodując kryzys gospodarczy na całym świecie [5]. Objawy kliniczne COVID-19 są bardzo różne – od braku objawów do ciężkich stanów, w tym niewydolności oddechowej i wielonarządowej. Do głównych objawów należą: gorączka, suchy kaszel, zmęczenie, bóle mięśni, duszność, zaburzenia smaku i węchu [6, 7]. Pandemia bardzo mocno wpływa na styl życia, systemy opieki zdrowotnej oraz gospodarkę krajową i światową. Izolacja społeczna może być nieprzyjemnym doświadczeniem, które może wpływać negatywnie na stan zdrowia psychicznego [8]. Wskazuje się, że do czasu zakończenia kwarantanny izolacja może powodować zaburzenia psychologiczne, emocjonalne oraz snu, zmiany nastroju oraz nawyków żywieniowych, pogorszenie stanu zdrowia, przyrost masy ciała lub nadużywanie alkoholu, tytoniu lub narkotyków [9, 10].

Prawidłowe odżywianie stanowi jeden z czynników odpowiadających za prawidłowy stan zdrowia i może poprawić samopoczucie oraz łagodzić problemy zdrowotne związane z izolacją społeczną. Ponadto pomaga kontrolować i zapobiegać większości chorób przewlekłych, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i otyłość [11, 12]. Modułacja żywienia układu odpornościowego jest ważna u osób w każdym wieku. U osób starszych w szczególności, ponieważ jest to grupa, która najbardziej narażona jest na ciężki przebieg COVID-19. Nieodpowiednie nawyki żywieniowe prowadzą do widocznych zmian w układzie odpornościowym, określanym jako immunostarczenie i stan zapalny [13]. Stan odżywienia jest znaczącym czynnikiem optymalnego rokowania i może determinować kliniczną ciężkość COVID-19 [14]. Suplementacja diety wybranymi składnikami mineralnymi (np. selenem, cynkiem, miedzią i żelazem), witaminami (np. A, B, C i D) oraz wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi omega-3 została zasugerowana przez L. Zhang i Y. Liu [5]. U pacjentów, u których występuje niedożywienie, nadwaga czy otyłość, może wzrosnąć prawdopodobieństwo złego wyniku leczenia [15, 16]. Dane dotyczące wsparcia żywieniowego u pacjentów z chorobą koronawirusową są wciąż niewyjaśnione.

CEL PRACY

Celem niniejszej pracy jest podsumowanie dotychczasowego stanu wiedzy na temat wpływu wybranych składników odżywczych, stanu odżywienia i sposobu żywienia na rozwój i przebieg choroby koronawirusowej oraz przedstawienie propozycji zaleceń żywieniowych dotyczących postępowania dietetycznego w leczeniu COVID-19.

MATERIAŁ I METODYKA

Wyszukiwania badań, rekomendacji, propozycji zaleceń stanowiących bazę artykułu odbywały się w okresie od września do grudnia 2021 roku i obejmowały głównie pełne badania w języku angielskim oraz niektóre w języku polskim, włoskim, hiszpańskim i portugalskim. Do wyszukiwania użyto bazy PubMed oraz Google Scholar i fraz w języku angielskim: „COVID-19”, „SARS-CoV-2”, „żywienie”, „dieta” oraz oficjalnych stron internetowych organizacji i stowarzyszeń medycznych. W efekcie wyszukiwania zgromadzono 201 artykułów, spośród których 43 zostało odrzuconych, ponieważ prezentowały inną tematykę, niezwiązaną z główną problematyką przeglądu. Pozostałe artykuły zostały uznane za spełniające kryteria wyszukiwania oraz odpowiadające naszemu celowi badawczemu.

OPIS STANU WIEDZY

Otyłość i niedożywienie a powikłania i śmiertelność związane z zakażeniem wirusem SARS-CoV-2

Otyłość (BMI ≥ 30) jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób niezakaźnych i jest definiowana przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization – WHO) jako nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu, które może mieć negatywny wpływ na zdrowie [17].

Z badań wynika, że duża część pacjentów ciężko chorych na COVID-19 przebywających na oddziale intensywnej terapii (OIT) ma nadwagę lub otyłość [16]. Stany te, tak samo jak palenie tytoniu, wiek, cukrzyca typu II i choroby sercowo-naczyniowe, wydają się głównymi czynnikami ryzyka poważnych powikłań i zwiększonej śmiertelności u pacjentów z COVID-19 [18, 19]. Dokładne poznanie i zrozumienie czynników przyczyniających się do ciężkiego przebiegu i wystąpienia powikłań choroby COVID-19 w kontekście otyłości ma kluczowe znaczenie dla rozwoju interwencji terapeutycznych, a także dla rozwoju działań profilaktycznych w tej grupie wysokiego ryzyka. Otyłość jest związana z przewlekłym stanem zapalnym, wynikającym z aktywności komórek odpornościowych w dysfunkcyjnej tkance tłuszczowej. Nadmierna obecność i przerost adipocytów towarzysząca otyłości skutkuje niedotlenieniem, stresem komórkowym i apoptozą [20, 21]. Spośród licznych badań oceniających związek pomiędzy wskaźnikiem BMI a nasilonymi objawami COVID-19 lub śmiertelnością wykazano zwiększoną śmiertelność lub intensyfikację symptomów choroby COVID-19 u pacjentów z nadwagą (BMI ≥ 25 , ale < 30) [22, 23] lub chorujących na otyłość [24–31]. Nadwaga i otyłość mogą zwiększać ryzyko infekcji SARS-CoV-2, nasilenie choroby oraz ryzyko powikłań i śmiertelność za sprawą kilku mechanizmów. Nadmierna tkanka tłuszczowa w organizmie powoduje przewlekły stan zapalny, co przyczynia się do zwiększonego wydzielania enzymu konwertującego angiotensynę 2 (ACE2), co może zwiększać wnikanie wirusa SARS-CoV-2 (S) do organizmu. Wniknięcie wirusa do komórek docelowych jest ułatwione przez wiązanie się białka wypustkowego SARS-CoV-2 z białkiem błonowym konwertującym angiotensynę 2 [32–35].

Otyłości często towarzyszy insulinoporność, leptynoporność oraz przewlekła hiperleptynemia, co powoduje zwiększenie stanu zapalnego oraz dysfunkcję komórek odpornościowych organizmu i pracy układu odpornościowego.

Przyczynia się to do upośledzonej odpowiedzi immunologicznej organizmu na wirusa SARS-CoV-2 oraz utraty zdolności do eliminowania go z organizmu [36–41]. Stan otyłości charakteryzuje się powiększonymi niedotlenionymi adipocytami oraz makrofagami MI, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego, nadkrzepliwości i hiperferrytynemii. Ostatecznie może wywoływać to burzę cytokinową [42–44]. Ponadto dysfunkcja śródbłonna związana z otyłością, wzmożona produkcja PAI-1 (śródbłonkowy inhibitor aktywatora plazminogenu) i niedobór witaminy K zwiększają ryzyko rozwoju koagulopatii związanej z COVID-19 [45–47].

Równie niekorzystne co otyłość jest niedożywienie energetyczne organizmu, skutkujące niedoborem masy tłuszczowej. Brak odpowiedniej ilości tkanki tłuszczowej, która jest źródłem adipocytokina, przyczynia się do zmniejszonej ilości w nich makrofagów, cytotoksycznych limfocytów T i efektorowych limfocytów T. Stan ten wywołuje zmiany w immunometabolizmie i predysponuje do nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej [48]. Co więcej, limfocyty T bez podaży energii są mniej zdolne do wytwarzania IL-2 (interleukina 2) oraz IFN- γ (interferon-gamma), które odpowiedzialne są m.in. za prawidłową reakcję odpornościową [49]. W przypadku niedożywienia energetycznego znacząco zmniejsza się poziom leptyny w organizmie, co, jak zaobserwowano, może mieć wpływ na powstawanie wad immunologicznych [50]. Skutkiem niedożywienia, które ma wpływ na odpowiedź immunologiczną organizmu, jest również upośledzona aktywacja dopełniacza (białka – mediatory odpowiedzi zapalnej) oraz częściowy zanik grasicy, który przyczynia się do zmniejszenia ilości rozwoju limfocytów T [51]. W przypadku niedożywienia stan zapalny utrzymujący się w organizmie może być bardziej szkodliwy niż w przypadku otyłości, ponieważ reakcja zapalna negatywnie wpływa na zapasy białka z powodu katabolicznego działania białek ostrej fazy, takich jak białko C-reaktywne (CRP), pogarszając stan zdrowia [52]. Niedostateczna podaż energii do organizmu człowieka może prowadzić do jego osłabienia, czyli do zmniejszenia możliwości wykonywania określonych czynności, a po dłuższym czasie do jego wyniszczenia wskutek utraty tkanki tłuszczowej, tkanki mięśniowej oraz zwiększonego katabolizmu białek [51]. Zwiększy to podatność na infekcje oraz zmniejszy zdolności organizmu do ich zwalczania. Liczba badań dotyczących niedożywienia u pacjentów z COVID-19 jest ograniczona, jednak pojawia się ich coraz więcej. W jednym z badań oceniono stan odżywienia starszych pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 za pomocą Mini Nutritional Assessment (MNA). Wykazano, że 27,5% pacjentów było zagrożonych niedożywieniem, natomiast 52,7% było niedożywionych. Wnioski te mogą świadczyć o tym, że zarówno niedożywienie może przyczyniać się do cięższych objawów choroby koronawirusowej, jak i COVID-19 może prowadzić do powstawania niedożywienia [53].

Mikroelementy i witaminy a choroba koronawirusowa

Wraz z narastającą pandemią choroby koronawirusowej państwa na całym świecie rozpoczęły wprowadzanie różnorodnych obostrzeń i restrykcji dotyczących higieny oraz przemieszczania się ludzi, a ostatecznie w wielu krajach wprowadzono narodową kwarantannę. Badania pokazują, iż izolacja, dystans społeczny, ograniczenia przemieszczania się mają ogromny wpływ na zmianę stylu życia, niosąc

konsekwencje społeczne i ekonomiczne [54, 55]. Podczas izolacji wzrosła ilość spożywanego pokarmu oraz częstota podjadania, przy czym tendencja ta zdecydowanie częściej występowała u osób z nadwagą i otyłością. Zauważalny był również wzrost masy ciała oraz jej spadek – osoby z nadwagą, otyłością i starsze znacznie częściej przybierały na wadze, natomiast osoby z niedowagą nadal ją traciły [54, 55]. Zauważono, że duża część ankietowanych nie spożywała codziennie świeżych warzyw i owoców. Podczas izolacji zaobserwowano również znaczny wzrost palenia papierosów [54, 55]. Okres izolacji również negatywnie wpłynął na poziom aktywności fizycznej oraz jakość snu, przyczyniając się do ich spadku, jak również do niekorzystnie wpłynął na samoocenę [56]. Z pozytywnych aspektów kwarantanny należy wymienić znaczny wzrost przygotowywania posiłków samodzielnie i spadek zamawiania jedzenia z restauracji [55]. Jak można zauważyć, pandemia COVID-19 ma znaczący wpływ na zmianę nawyków i zachowań żywieniowych oraz stylu życia ludzi.

Ogólny stan odżywienia ma znaczący wpływ na przebieg i skutki COVID-19. Znaczącą rolę mogą pełnić również pierwiastki śladowe oraz witaminy, które mają kluczowe znaczenie dla modulowania odpowiedzi immunologicznej i biorą udział w wielu szlakach metabolicznych. Ich niedobór może wpływać niekorzystnie na przebieg choroby [5, 14].

Cynk

Niedobór cynku może prowadzić do spektrum odpowiedzi immunologicznej w zakresie wrodzonych, jak i nabytych zaburzeń odporności. Przy niedoborze cynku może dochodzić do zmniejszonej chemotaksji i fagocytozy oraz regulacji aktywności oksydazy NADPH, biorącej udział w niszczeniu patogenów po fagocytozie. Niedobór cynku przyczynia się do zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych oraz upośledza modulację aktywności komórek NK [57]. Cynk powoduje zmniejszenie reaktywnych form tlenu w infekcjach wirusowych, ma działanie przeciwwzapalne i przeciwutleniające. W niektórych badaniach oceniano wpływ cynku na choroby wirusowe, wykazując jego działanie profilaktyczne, skrócony czas objawów oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego [58, 59]. Ponadto cynk może hamować ekspresję cytokin prozapalnych, chemokin, białek ostrej fazy (białka C-reaktywnego i fibrynogenu) i innych czynników zaangażowanych w odpowiedzi zapalne poprzez hamowanie sygnalizacji czynnika jądrowego κ B [60, 61] i modulację regulatorowych limfocytów T, które mogą ograniczać burze cytokinowe w zakażeniach COVID-19 [62]. Niektórzy badacze sugerowali możliwą rolę suplementacji cynkiem w zwiększaniu skuteczności klinicznej chlorochiny/hydroksychlorochiny stosowanej w leczeniu COVID-19, ponieważ chlorochina ma właściwości jonoforu cynku, szczególnie w lizosomach, co może skutkować bardziej wydajnym zależnym od RNA hamowaniem przez polimerazę RNA wewnątrzkomórkowej replikacji SARS-CoV-2 [63].

Selen

Pierwiastek ten wykazuje silne działanie antyoksydacyjne, uważany jest za składnik żywności wykazujący właściwości plejotropowe, które są bardzo ważne dla stanu zdrowia człowieka. Selen jest niezbędnym pierwiastkiem śladowym biorącym udział w reakcjach redoks, które mogą wpływać na podatność komórek na infekcje wirusowe, wydajność replikacji wirusa, a w rezultacie na postęp i ciężkość przebiegu chorób wywołanych przez wirusy [64, 65]. Selen wchodzi

w skład selenoprotein, które biorą czynny udział w obronie antyoksydacyjnej i wykazują silne działanie przeciwutleniające, m.in. peroksydazy glutationowej (GPx), która bierze udział w zwalczaniu reaktywnych form tlenu (ROS) podczas stanów zapalnych w organizmie [65, 66]. Niedostateczna podaż selenu wraz z pożywieniem może wpływać na zmniejszoną odpowiedź immunologiczną, powodując mniejszą proliferację komórek T, toksyczność mediowaną przez limfocyty i aktywność komórek NK. Niedobór selenu może sprzyjać zwiększonej produkcji prozapalnych cytokin i chemokin [67, 68]. Zbyt niski poziom tego pierwiastka może przyczyniać się do uszkodzenia płuc. Jak wykazano w badaniach na myszach, osobniki, których dieta wykazywała niedobór selenu, rozwinęły znacznie poważniejsze śródmiąższowe zapalenie płuc niż myszy z odpowiednią podażą selenu w przypadku infekcji wirusem grypy [68]. Selen w połączeniu z witaminą E zapobiega powstawaniu wolnych rodników i uszkodzeniom oksydacyjnym komórek i tkanek [69]. Brak selenu może być związany z mutacją genomów wirusowych, co więcej, wykazano, że suplementacja selenem zmniejsza mutacje wirusowe i poprawia immunokompetencję pacjentów z niedoborem tego pierwiastka [66, 69]. Zaproponowano również, że suplementacja selenem może być jednym ze sposobów leczenia COVID-19, szczególnie u osób, u których występuje niedobór tego składnika. W badaniach przeanalizowano stężenie selenu we włosach, obserwując znacznie wyższą śmiertelność u pacjentów z COVID-19 pochodzących z regionów o niskiej zawartości selenu [5, 70].

Miedź

Pierwiastek ten jest niezbędnym składnikiem odżywczym odpowiedzialnym za rozwój i prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego człowieka. Wykazuje kluczowe działanie dla wytwarzania i odpowiedzi IL-2 na adaptacyjne komórki odpornościowe, wytwarzania przeciwciał, utrzymania wewnątrzkomórkowej równowagi antyoksydacyjnej i samoobrony komórek odpornościowych [71, 72]. Niektórzy badacze zasugerowali potencjalny udział miedzi jako składnika wspomagającego w leczeniu COVID-19. Sugestia ta wynika z obserwacji, że niedobór miedzi ma niekorzystny wpływ na funkcje odpornościowe organizmu, szczególnie u osób starszych, stanowiących grupę narażoną w największym stopniu na niedobór miedzi [73]. Niedobór tego składnika może zwiększać chorobotwórczość wirusa, obniżać poziom IL-2 i proliferację limfocytów T oraz zmniejszać zdolność do fagocytozy [74]. Miedź wykazuje silne działanie przeciwwirusowe, prawdopodobnie dzięki wiązaniu grup będących donorami elektronów na białkach wirusowych lub kwasach nukleinowych. Ponadto wynikać może to również z regulacyjnej roli miedzi w tworzeniu i działaniu niektórych enzymów, które są niezbędne dla różnych typów komórek odpornościowych [72, 74, 75].

Żelazo

Wyniki badań dotyczących działania przeciwwirusowego żelaza są sprzeczne. Żelazo, ferrytyna i transferyna są niezbędne do replikacji, przeżycia, wzrostu i wejścia wirusa do komórka gospodarza. Żelazo jest niezbędne zarówno dla gospodarza, jak i wirusa. Wrodzona odpowiedź immunologiczna kontroluje metabolizm żelaza, aby ograniczyć jego dostępność podczas infekcji [76]. Niedobór żelaza przyczynia się do zmniejszenia odpowiedzi immunologicznej na infekcję wirusową, w szczególności gdy wirus atakuje komórki

odpornościowe [77]. Natomiast nadmiar żelaza w organizmie może powodować osłabienie odpowiedzi układu odpornościowego na wirusa [78]. Żelazo moduluje produkcję i aktywność różnych cytokin, bezpośrednio lub poprzez hepcydynę [79]. Żelazo przyczynia się również do hamowania różnych infekcji wirusowych, takich jak infekcje wirusem grypy A i HIV [80]. Składnik ten stanowi jeden z elementów w różnicowaniu i proliferacji limfocytów T i bierze udział w regulacji stosunku pomiędzy limfocytami T pomocniczymi i cytotoksycznymi [71]. Dlatego też aby uzyskać optymalną odpowiedź układu odpornościowego, należy utrzymywać odpowiedni poziom żelaza w organizmie [77].

Witamina D

Witamina D jest prawdopodobnie jednym z najbardziej niedoborowych składników odżywczych dla organizmu człowieka. Szacuje się, że niedobór witaminy D występuje u ok. 30% dzieci oraz 60% dorosłych na całym świecie. Co więcej, badania wskazują, że u osób otyłych ryzyko niedoboru witaminy D jest wyższe o 35% [81, 82]. Witamina D pełni funkcję immunomodulatora i silnego przeciwutleniacza, stymuluje dojrzewanie komórek odpornościowych oraz jest aktywnie zaangażowana w regulację odpowiedzi odpornościowej [5, 81, 83, 84]. Składnik ten przyczynia się do różnicowania prekursorów monocytów do dojrziałych makrofagów, zmniejsza poziom receptorów Toll-podobnych (TLR-2) i TLR-4 w monocytach, bierze udział w zmniejszaniu reakcji zapalnych i zapobiega uszkodzeniom tkanek na skutek nadmiernego stanu zapalnego [85, 86]. Działanie przeciwzapalne witaminy D polega po części na hamowaniu czynnika jądrowego κ B [86]. Witamina ta bierze udział w tworzeniu I κ B α , który jest inhibitorem czynnika transkrypcyjnego kappa B i przyczynia się do zmniejszenia wytwarzania wirusowych genów zapalnych [87]. Niedobór witaminy D może powodować zmniejszone wytwarzanie regulatorów limfocytów T oraz wydzielanie IL-4 (interleukina-4) i IL-10 (interleukina-10), a także zwiększać wartość IFN- γ i IL-17 (interleukiny-17) oraz wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B [83]. W badaniach wykazano, że niedobór witaminy D wiąże się ze zwiększonym nasileniem choroby, dysfunkcjami wielu narządów i śmiertelnością u pacjentów w stanie krytycznym, zwłaszcza z sepsą i zapaleniem płuc [88]. Inne badanie dowiodło, że przyjmowanie dodatkowych dawek witaminy D mogło się przyczynić do zmniejszenia ogólnego ryzyka śmiertelności u pacjentów w stanie krytycznym i poprawić ogólny stan organizmu [89]. Zaobserwowano mniejsze rozprzestrzenianie się wirusa SARS-CoV-2 i niższą śmiertelność w krajach leżących na półkuli południowej, co może wskazywać na rolę niedoboru witaminy D jako czynnika patogennego COVID-19 [90]. W innym badaniu natomiast zauważono, że śmiertelność związana z występowaniem SARS-CoV-2 w zależności od wieku była najwyższa we Włoszech, Hiszpanii i Francji, z których wszystkie są krajami europejskimi o najwyższej częstości występowania ciężkiego niedoboru witaminy D [91]. Obserwacje te mogą sugerować słuszność oznaczania zawartości witaminy D w surowicy u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 w celu identyfikacji osób z najwyższym ryzykiem, a następnie uzupełnienia jej niedoboru w celu poprawy stanu zdrowia i zmniejszeniu objawów COVID-19 [92].

Witamina A

Witamina A bierze udział w wielu mechanizmach zachodzących w organizmie człowieka, takich jak prawidłowy przebieg procesów wzrostowych, różnicowanie komórek organizmu, kompetencja immunologiczna i proces widzenia [93]. Witamina A odpowiada za regulację funkcji układu odpornościowego, zarówno komórkowej, jak i humoralnej odpowiedzi immunologicznej [71]. Witamina ta przyczynia się do utrzymania integralności komórek nabłonka oddechowego [94]. Witamina A stanowi kluczowy składnik odżywczy podczas rozwoju płuc i czynności pęcherzyków płucnych w okresie prenatalnym, a w okresie poporodowym jest wymagana do wzrostu płuc, pęcherzyków płucnych oraz odgrywa znaczącą rolę w odporności i elastyczności, naprawie oraz przebudowie płuc [95]. Podtrzymuje funkcje komórek NK, makrofagów i neutrofilii, promuje migrację limfocytów T CD8⁺, wspomaga działanie przeciwzapalne Th2, wzmacnia aktywność limfocytów B i normalizuje wydzielanie cytokin, takich jak IL-2 [79]. Kwas retinowy jako aktywna forma witaminy A wykazuje pozytywne działanie w kilku patologich układu oddechowego [95].

W badaniach wykazano, że zwiększony poziom interleukiny 17 (IL-17) wiązał się ze złym rokowaniem w przypadku MERS-CoV, SARS-CoV i innych infekcji wirusowych dróg oddechowych [96]. Aktywacja receptora kwasu retinowego zatrzymuje produkcję limfocytów Th17, jak również wytwarzanie zapalnej cytokiny IL-17, a promuje przeciwzapalne limfocyty T [97]. Niedobór witaminy A powoduje zaostrzenie choroby, zauważalne w przypadku zakaźnego wirusa zapalenia płuc [98]. Długotrwały niedobór witaminy A skorelowany jest ze zmianami histopatologicznymi w płymnej wyściółce nabłonka płucnego. Niedostateczna podaż tej witaminy może przyczynić się do niskiego poziomu nateżonej pojemności życiowej (FVC), indukować zmiany obturacyjne w obrębie oskrzeli i może być predykatorem śmiertelności u bezobjawowych dorosłych, u których nie występują przewlekłe choroby układu oddechowego [95]. Niestety nie ma wystarczająco mocnych dowodów na to, że witamina A może przyczynić się do polepszenia stanu zdrowia pacjentów chorych na COVID-19. Natomiast wykazane w badaniach szerokie spektrum działania witaminy A w przypadku innych chorób zakaźnych może sugerować potencjalne korzystne jej działanie w przypadku zakażenia SARS-CoV-2 [5].

Witamina C

Witamina C to bardzo silny przeciwutleniacz, bierze udział w obronie komórek przed uszkodzeniem oksydacyjnym, wpływa pozytywnie na migrację neutrofilii i chemotaksję, promuje proliferację, różnicowanie i dojrzewanie limfocytów T. Przyczynia się do redukcji wydzielania cytokin prozapalnych [99]. Kwas askorbinowy promuje produkcję, funkcję i migrację komórek układu odpornościowego oraz zwiększa ilość przeciwciał i białek układu dopełniacza w surowicy [100]. Witamina C pełni rolę w funkcji bariery nabłonkowej i śródbłonkowej, przyczynia się do utrzymania rozszerzenia naczyń krwionośnych i zmniejsza modulatory prozapalne [101]. Witamina C przyczynia się do zwiększenia obronnej funkcji bariery nabłonkowej przeciwko patogenom [102]. W badaniach zaobserwowano związek pomiędzy stężeniem witaminy C a przebiegiem infekcji dróg oddechowych, ponieważ zauważono niższą śmiertelność z powodu zapalenia płuc u pacjentów z wyższymi wartościami witaminy C

w surowicy [103]. Kwas askorbinowy wpływa na odpowiedź układu odpornościowego przeciwko wirusowi grypy poprzez zwiększenie produkcji IFN-IL-1α/β [104]. W badaniu na modelu zwierzęcym wykazano pozytywny wpływ witaminy C na obniżenie poziomu cytokin (TNF-α i IL-1β) zespołu ostrej niewydolności oddechowej, sugerując jej możliwy korzystny wpływ na leczenie podobnych chorób zapalnych [105]. Wskazuje się również, że kwas askorbinowy może zmniejszać wytwarzanie burzy cytokinowej z powodu infekcji SARS-CoV-2 [106]. Jednak do chwili obecnej wśród specjalistów nie ma konsensusu co do udowodnionej skuteczności suplementacji witaminy C u pacjentów z COVID-19. Na podstawie dotychczasowej wiedzy niektórzy badacze proponują suplementację dożylną kwasem askorbinowym [107].

Witamina E

Witamina E to silny przeciwutleniacz, który odgrywa znaczącą rolę w zmniejszaniu stresu oksydacyjnego poprzez „walkę” z wolnymi rodnikami [108, 109]. Witamina E działa również jako mediator w komórkowych i humoralnych odpowiedziach immunologicznych u zwierząt i ludzi, wzmacnia integralność błon komórkowych, zwiększa produkcję IL-2, aktywność komórek NK, funkcje zależne od limfocytów T i proliferację limfocytów. Co więcej, przyczynia się do aktywacji komórek T, promuje proliferację Th1 i hamuje odpowiedź Th2 [110]. W badaniach wykazano, że niedobór witaminy E może zwiększać nasilenie np. chorób nowotworowych, metabolicznych lub układu sercowo-naczyniowego i powodować urazy. Badacze sugerują, że niedobór witaminy E nasilił uszkodzenie mięśnia sercowego wywołane zakażeniem wirusem Coxsackie B3 u myszy [111]. Niektóre badania wskazują na ochronny wpływ suplementacji witaminą E podczas infekcji dróg oddechowych u starszych pacjentów [112]. Niedobór witaminy E może wiązać się z osłabioną odpowiedzią układu odpornościowego, co wykazano w badaniach na myszach z infekcją HSV-1 [113]. Wskazano również, że niewielka suplementacja witaminą E reguluje komórkową równowagę wolnych rodników i przeciwutleniaczy, wspiera odpowiedź przeciwciał i aktywuje komórki odpornościowe brojlerów zaszczepionych wirusem zakaźnego zapalenia oskrzeli [114]. Stosowanie m.in. witaminy E u pacjentów w stanie krytycznym zmniejszyło częstość występowania ARDS i zapalenia płuc oraz skróciło ich czas pobytu na OIT [115]. W jednym z badań wykazano, że niski poziom witamin E i D zaostrzał zakażenie koronawirusem bydła u cieląt, co może wskazywać na odwrotną zależność między stanem witaminy E a infekcją wirusową [116]. Dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących związku między statusem witaminy E a COVID-19, jednak, jak sugerują inne badania, nie można wykluczyć roli witaminy E jako potencjalnego czynnika zmniejszającego ryzyko infekcji oraz nasilenia objawów zakażenia SARS-CoV-2.

Witaminy z grupy B

Witaminy z grupy B odgrywają istotną rolę w kształtowaniu układu odpornościowego oraz prawidłowej odpowiedzi immunologicznej organizmu na infekcje. Witaminy B1, B2 i B5 przyczyniają się do regulacji wytwarzania energii w różnych komórkach odpornościowych, przez co mają wpływ na odpowiedź immunologiczną organizmu [117]. Niedobór witamin z grupy B może przyczynić się do utrudnionego utrzymania komórek B oraz zwiększenia wytwarzania cytokin prozapalnych [118]. Co więcej, witamina B5 aktywuje fagocytarną

aktywność makrofagów, wzmacnia produkcję IL-6 (interleukiny-6) i TNF- α (czynnik martwicy nowotworów) oraz moduluje odpowiedzi Th1 (limfocyty Th1) i Th17 (limfocyty Th17) [119]. Niedobór witaminy B6 może prowadzić do limfocytopenii, nadmiernej odpowiedzi Th2 (limfocyty Th2) oraz obniżyć masę tkanki limfatycznej i właściwą odpowiedź przeciwciał [120]. Co więcej, witamina B6 pojawia się w miejscach stanu zapalnego, gdzie może zostać wykorzystana jako kofaktor w szlakach wytwarzających mediatory o działaniu przeciwzapalnym [121]. Niedobór witaminy B9 powoduje osłabioną odpowiedź układu odpornościowego i zmniejszoną odpowiedź limfocytów T [118]. Natomiast niedobór witaminy B12 przyczynia się do zmniejszenia liczby komórek NK i stężenia IL-6 (interleukina-6), jak również zwiększenia wartości TNF- α [71]. Niedobór niektórych witamin z grupy B może przyczyniać się do zwiększania podatności na infekcje wirusowe dróg oddechowych, takich jak wirus grypy [122]. W jednym z badań wykazano, że ryboflawina i światło ultrafioletowe skutecznie zmniejszały miano MERS-CoV [123]. W innym badaniu odpowiednia suplementacja pirydoksyną wzmocniła odpowiedź układu odpornościowego [120]. Do tej pory niestety nie dostarczono istotnych dowodów na związek między poziomem witamin z grupy B w organizmie a COVID-19, jednak szerokie spektrum ich działania i sugerowany wpływ na układ odpornościowy mogą wskazywać na potencjalne korzystne ich oddziaływanie w przypadku infekcji SARS-CoV-2.

Probiotyki a choroba koronawirusowa

Według definicji FAO/WHO probiotyki to „żywe drobnoustroje, które podane w odpowiedniej ilości i o potwierdzonej jakości wywierają korzystny wpływ na zdrowie gospodarza”. Jak wykazano w wielu badaniach, spożywanie probiotyków przyczynia się do wzmocnienia i modulowania układu odpornościowego u człowieka poprzez równoważenie odpowiedzi immunologicznej, mogą one także odgrywać rolę w zapobieganiu i łagodzeniu niektórych jednostek chorobowych, np. chorób układu pokarmowego [124–128]. Zasadność stosowania probiotyków w chorobie koronawirusowej nie jest do końca dowiedziona. Brakuje wystarczających badań, aby potwierdzić ich skuteczność, jednak na podstawie dotychczasowych doniesień można sugerować ich potencjalne pozytywne działanie w procesie leczenia COVID-19. Probiotyki, np. *Lactobacillus*, mogą mieć na nie pozytywny wpływ za sprawą działania przeciwwirusowego, prowadzić do stanu eubiozy w mikrobiomie jelitowym oraz przyczyniać się do działania przeciwzapalnego i zapobiegania infekcji oraz wzmocnienia odporności wrodzonej i nabytej [129–131]. Probiotyki zapewniają działanie przeciwzapalne podczas infekcji wirusowych oraz przyczyniają się do zapobiegania infekcjom bakteryjnym. Zwiększają odpowiedź immunologiczną limfocytów Th2 w płucach oraz wykazują immunomodulacyjną rolę w burzy cytokin [132–134]. Pozytywne działanie probiotyków zostało również wykazane w biegunce związanej z antybiotykami, różnych infekcjach przewodu pokarmowego, jak i w modulowaniu stanu zapalnego podczas infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych [135–137]. W badaniach wykazano, że podawanie probiotyków poprawia poziom interleukin przeciwzapalnych i produkcję przeciwciał przeciwwirusowych, zmniejszając obciążenie wirusem [130, 138, 139]. U pacjentów zmagających się z COVID-19 probiotyki mogłyby pomóc przywrócić zmienioną mikrobiotę jelitową, przyczyniając się

do prawidłowego funkcjonowania osi jelita–płuca. Mogłyby również ograniczyć translokację patogenów przez błonę śluzową jelita, co pozwoliłoby unikać nakładających się infekcji. Sugeruje się, że immunomodulujące działanie probiotyków może mieć potencjalne znaczenie dla zapobiegania i łagodzenia ciężkich objawów COVID-19. Probiotyki mogą zakłócać wnikanie wirusa do organizmu. Nadal potrzebne są dokładne badania dotyczące działania i możliwości wykorzystania probiotyków w leczeniu i zapobieganiu infekcji SARS-CoV-2 [131, 133, 135, 140].

Propozycje zaleceń żywieniowych w chorobie koronawirusowej

Odpowiedni stan odżywienia oraz sposób żywienia, w tym zapewnienie wszystkich niezbędnych składników odżywczych, a w szczególności witamin i składników mineralnych, są konieczne do utrzymania prawidłowego funkcjonowania organizmu, zapewnienia wydolnego układu odpornościowego i zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób przewlekłych i zakaźnych. W przypadku osób zakażonych SARS-CoV-2 prawidłowy stan odżywienia jest jednym z czynników istotnych dla optymalnego rokowania i może determinować kliniczny przebieg COVID-19 [11, 14]. Modułacja żywieniowa układu odpornościowego jest bardzo ważna, dlatego stosowanie odpowiedniej diety powinno być jednym z kluczowych działań w przypadku osób chorych na COVID-19. Mając na względzie rekomendacje żywieniowe różnych stowarzyszeń, towarzystw naukowych, organizacji oraz instytucji państwowych, należy skupić się na najważniejszych ich elementach oraz wprowadzić odpowiednie zalecenia dietetyczne podczas pandemii COVID-19 [5, 14, 141]. Szczególną uwagę zwraca się na utrzymanie prawidłowej masy ciała, stanu odżywienia organizmu oraz dostarczenie wszystkich niezbędnych dla organizmu składników odżywczych, witamin i składników mineralnych, zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem. Rekomendowane jest spożywanie świeżej, niskoprzetworzonej żywności i stosowanie jak najbardziej urozmaiconej diety [11, 142–147]. W codziennym jadłospisie należy uwzględnić spożywanie produktów pełnoziarnistych oraz 4–5 porcji warzyw i owoców dziennie, które są źródłem błonnika, witamin i składników mineralnych, w tym tych o działaniu przeciwutleniającym (witaminy A, E, C, D, B, cynk, selen), które mogą odgrywać korzystną rolę w profilaktyce i leczeniu zakażenia SARS-CoV-2. Sugeruje się zwrócenie uwagi na to, z jakich źródeł pochodzą składniki pokarmowe. Dobrym źródłem białka będą: drób, ryby, mleko i produkty mleczne o zmniejszonej zawartości tłuszczu, nasiona roślin strączkowych. Odpowiednie źródło tłuszczów stanowią tłuszcze roślinne, np. oliwa z oliwek, olej lniany, orzechy, pestki i nasiona, natomiast węglowodanów – produkty pełnoziarniste, takie jak makarony, pieczywo, ryż, a także warzywa, w tym ziemniaki [5, 11, 145, 148]. Zalecane jest ograniczenie spożywania cukru, soli, nasyconych kwasów tłuszczowych oraz żywności wysokoprzetworzonej, przyczyniającej się do powstawania otyłości, cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego, które z kolei stanowią jeden z najważniejszych czynników ryzyka powikłań COVID-19 [149–152]. Wskazane jest zmniejszenie spożycia produktów pochodzenia zwierzęcego, czyli czerwonego mięsa, przetworzonego mięsnych oraz tłuszczów pochodzenia zwierzęcego, przy jednoczesnym zwiększeniu spożycia produktów pochodzenia roślinnego, czyli nasion roślin strączkowych, olejów roślinnych, nasion, pestek i orzechów. W diecie należy uwzględnić również

ryby i owoce morza, które są źródłem składników o działaniu przeciwutleniającym, oraz wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, które mają działanie przeciwzapalne i wzmacniają układ odpornościowy [11, 141, 145, 148, 151, 153, 154]. Równie ważne jest zadbanie o odpowiednie nawodnienie organizmu i spożywanie co najmniej 1,5–2,5 l wody dziennie w celu prawidłowego funkcjonowania gospodarki wodno-elektrolitowej [11, 145, 148, 152, 154, 155]. Rekomendowane jest utrzymanie umiarkowanej aktywności fizycznej, aby poprawić sprawność i kondycję organizmu oraz zapobiegać powstawaniu nadwagi, otyłości i innych chorób cywilizacyjnych [10, 11, 14, 14, 144]. Wskazane jest ograniczenie palenia papierosów, spożycia alkoholu, słodzonych napojów bezalkoholowych lub napojów gazowanych i innych napojów o wysokiej zawartości cukru. Zalecane jest również przygotowywanie i spożywanie posiłków domowych wraz z członkami rodziny w celu złagodzenia stresu związanego z pandemią. Sugeruje się zwrócenie uwagi na zasady higieny, bezpieczeństwa żywności i odpowiedniego jej przechowywania oraz zaleca się dokonywanie zrównoważonych i racjonalnych zakupów [145, 148, 152, 154, 156]. W przypadku gdy nie ma możliwości dostarczenia wszystkich niezbędnych witamin i składników mineralnych wraz z dietą, zalecana jest ich dodatkowa suplementacja [5, 10, 14, 136, 148, 154, 157, 158]. Wszystkie te rekomendacje odnoszą się do prowadzenia zdrowego i racjonalnego sposobu żywienia, który ma za zadanie dostarczyć wszystkie niezbędne składniki odżywcze w celu zapewnienia prawidłowej pracy układu odpornościowego i wspomagać walkę z infekcjami.

PODSUMOWANIE

Stan odżywienia organizmu oraz sposób żywienia, w tym dostarczanie wszystkich niezbędnych składników odżywczych, mają potencjalny wpływ na zmniejszenie podatności na zachorowanie oraz łagodzenie ciężkości przebiegu choroby koronawirusowej. Wszystkie te czynniki wpływają na funkcjonowanie organizmu i zapewniają prawidłowe działanie układu odpornościowego, zwiększając zdolność organizmu do zwalczania infekcji wirusowych, w tym SARS-CoV-2. Działanie immunomodulujące, przeciwzapalne, przeciwutleniające i właściwości przeciwwirusowe żywności oraz wszystkich opisanych mikroskładników odżywczych i substancji bioaktywnych można uznać za wspomagające w walce z zakażeniem i chorobą COVID-19. Rola żywienia i interwencji dietetycznych w COVID-19 jest bardzo obiecująca. Obszar ten jest bardzo nowatorski, dlatego też potrzebne są dalsze badania, aby uzasadnić korzyści tych działań w zwalczaniu choroby koronawirusowej.

PIŚMIENNICTWO

- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382(13): 1199–1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res*. 2014; 59(1–3): 118–128. doi:10.1007/s12026-014-8534-z
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
- Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. doi:10.3390/v12040372
- Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479–490. doi:10.1002/jmv.25707
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92(7):719–725. doi:10.1002/jmv.25766
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. 2020;395(10227):912–920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8
- Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styrar R. SARS Control and Psychological Effects of Quarantine, Toronto, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(7):1206–1212. doi:10.3201/eid1007.030703
- Muscogiuri G, Barrea L, Savastano S, Colao A. Nutritional recommendations for COVID-19 quarantine. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(6):850–851. doi:10.1038/s41430-020-0635-2
- Jarosz M, Rychlik E, Stoś K, et al. Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie. NCEZ https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/12/Normy_zywienia_2020web-1.pdf (access: 2021.10.17).
- Flaskerud JH. Mood and Food. *Issues Ment Health Nurs*. 2015;36(4):307–310. doi:10.3109/01612840.2014.962677
- Weyh C, Krüger K, Strasser B. Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging. *Nutrients*. 2020;12(3):622. doi:10.3390/nu12030622
- Laviano A, Kovrech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition*. 2020;74:110834. doi:10.1016/j.nut.2020.110834
- Fedele D, De Francesco A, Riso S, Collo A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutrition*. 2021;81:111016. doi:10.1016/j.nut.2020.111016
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239. doi:10.1001/jama.2020.2648
- World Health Organization. Obesity and overweight. WHO <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (access: 2021.11.16).
- Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;78:103411. doi:10.1016/j.etap.2020.103411
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):341–342. doi:10.1038/s41574-020-0364-6
- Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues: Adipose tissue macrophage modulation. *Cell Microbiol*. 2014;16(10):1484–1492. doi:10.1111/cmi.12336
- Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes*. 2020;44(9):1832–1837. doi:10.1038/s41366-020-0648-x
- Mash RJ, Presence-Vollenhoven M, Adeniji A, et al. Evaluation of patient characteristics, management and outcomes for COVID-19 at district hospitals in the Western Cape, South Africa: descriptive observational study. *BMJ Open*. 2021;11(1):e047016. doi:10.1136/bmjopen-2020-047016
- Palaodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. 2020;108:154262. doi:10.1016/j.metabol.2020.154262
- Kim TS, Roslin M, Wang JJ, et al. BMI as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 in New York. *Obesity*. 2021;29(2):279–284. doi:10.1002/oby.23076
- Peña JE de la, Rascón-Pacheco RA, Ascencio-Montiel I de J, et al. Hypertension, Diabetes and Obesity, Major Risk Factors for Death in Patients with COVID-19 in Mexico. *Arch Med Res*. 2021;52(4):443–449. doi:10.1016/j.armed.2020.12.002
- Hernández-Galdamez DR, González-Block MÁ, Romo-Dueñas DK, et al. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and

- Modifiable Risk Factors in Mexico. *Arch Med Res.* 2020;51(7):683–689. doi:10.1016/j.arcmed.2020.07.003
28. Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, et al. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(10):782–790. doi:10.7326/M20-3214
 29. Rao X, Wu C, Wang S, et al. The importance of overweight in COVID-19: A retrospective analysis in a single center of Wuhan, China. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(43):e22766. doi:10.1097/MD.00000000000022766
 30. Frank RC, Mendez SR, Stevenson EK, Guseh JS, Chung M, Silverman MG. Obesity and the Risk of Intubation or Death in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;48(11):e1097–e1101. doi:10.1097/CCM.0000000000004553
 31. van Zelst CM, Janssen ML, Pouw N, Birnie E, Castro Cabezas M, Braunstahl GJ. Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000792. doi:10.1136/bmjresp-2020-000792
 32. Hennighausen L, Lee HK. Activation of the SARS-CoV-2 Receptor Ace2 by Cytokines through Pan JAK-STAT Enhancers. *Genomics.* 2020. doi:10.1101/2020.05.11.089045
 33. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444–1448. doi:10.1126/science.abb2762
 34. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
 35. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020;181(5):1016–1035.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.04.035
 36. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(2):81–87. doi:10.1097/MED.0b013e3283514e13
 37. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582(1):97–105. doi:10.1016/j.febslet.2007.11.057
 38. Sun Q, Li J, Gao F. New insights into insulin: The anti-inflammatory effect and its clinical relevance. *World J Diabetes.* 2014;5(2):89. doi:10.4239/wjdv5.i2.89
 39. Huizinga GP, Singer BH, Singer K. The Collision of Meta-Inflammation and SARS-CoV-2 Pandemic Infection. *Endocrinology.* 2020;161(11):bqaa154. doi:10.1210/endo/bqaa154
 40. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015;64(1):24–34. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.004
 41. Abella V, Scotecce M, Conde J, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(2):100–109. doi:10.1038/nrrheum.2016.209
 42. Piazza G, Campia U, Hurwitz S, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(18):2060–2072. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.070
 43. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
 44. Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020;26. doi:10.12659/MSM.926178
 45. Ravera M, Nickolas T, Plebani M, et al. Overweight-obesity is associated with decreased vitamin K2 levels in hemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2021;59(3):581–589. doi:10.1515/cclm-2020-0194
 46. Dofferhoff ASM, Piscoer I, Schurgers LJ, et al. Reduced Vitamin K Status as a Potentially Modifiable Risk Factor of Severe Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* Published online August 27, 2020:ciaa1258. doi:10.1093/cid/ciaa1258
 47. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020;314:58–62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014
 48. Alwarawrah Y, Kiernan K, MacIver NJ. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. *Front Immunol.* 2018;9:1055. doi:10.3389/fimmu.2018.01055
 49. Saucillo DC, Gerriets VA, Sheng J, Rathmell JC, MacIver NJ. Leptin Metabolically Licenses T Cells for Activation To Link Nutrition and Immunity. *J Immunol.* 2014;192(1):136–144. doi:10.4049/jimmunol.1301158
 50. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3419–3423. doi:10.1210/jcem.81.9.8784108
 51. G. Gandy (Ed.). *Manual of Dietetic Practice.* 6th ed. Wiley-Blackwell, 2019.
 52. Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock.* 2016;46(3):239–248. doi:10.1097/SHK.0000000000000633
 53. Li T, Zhang Y, Gong C, et al. Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):871–875. doi:10.1038/s41430-020-0642-3
 54. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. *J Transl Med.* 2020;18(1):229. doi:10.1186/s12967-020-02399-5
 55. Sidor A, Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients.* 2020;12(6):1657. doi:10.3390/nu12061657
 56. Martínez-de-Quel Ó, Suárez-Iglesias D, López-Flores M, Pérez CA. Physical activity, dietary habits and sleep quality before and during COVID-19 lockdown: A longitudinal study. *Appetite.* 2021;158:105019. doi:10.1016/j.appet.2020.105019
 57. Gammoh N, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients.* 2017;9(6):624. doi:10.3390/nu9060624
 58. Prasad AS, Bao B, Beck FWJ, Kucuk O, Sarkar FH. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med.* 2004;37(8):1182–1190. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.007
 59. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Anti-viral Immunity. *Adv Nutr.* 2019;10(4):696–710. doi:10.1093/advances/nmz013
 60. Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines. *Semin Immunol.* 2014;26(3):253–266. doi:10.1016/j.smim.2014.05.004
 61. Lawrence T. The Nuclear Factor NF- κ B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1(6):a001651–a001651. doi:10.1101/cshperspect.a001651
 62. Skalny A, Rink L, Ajsuvakova O, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med.* Published online April 14, 2020. doi:10.3892/ijmm.2020.4575
 63. Derwand R, Scholz M. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;142:109815. doi:10.1016/j.mehy.2020.109815
 64. Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet.* 2012;379(9822):1256–1268. doi:10.1016/S0140-6736(11)61452-9
 65. Nencioni L, Sgarbanti R, Amatore D, et al. Intracellular Redox Signaling as Therapeutic Target for Novel Antiviral Strategy. *Curr Pharm Des.* 2011;17(35):3898–3904. doi:10.2174/138161211798357728
 66. Guillin O, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection. *Nutrients.* 2019;11(9):2101. doi:10.3390/nu11092101
 67. Ivory K, Prieto E, Spinks C, et al. Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults. *Clin Nutr.* 2017;36(2):407–415. doi:10.1016/j.clnu.2015.12.003
 68. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J.* 2001;15(8):1481–1483. doi:10.1096/fj.00-0721fje
 69. Harthill M. Review: Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some Viral Infectious Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143(3):1325–1336. doi:10.1007/s12011-011-8977-1
 70. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1297–1299. doi:10.1093/ajcn/nqaa095
 71. Maggini S, Pierre A, Calder P. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients.* 2018;10(10):1531. doi:10.3390/nu10101531
 72. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020;12(1):236. doi:10.3390/nu12010236
 73. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med Hypotheses.* 2020;142:109814. doi:10.1016/j.mehy.2020.109814
 74. Percival SS. Copper and immunity. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5):1064S–1068S. doi:10.1093/ajcn/67.5.1064S
 75. Borkow G, Lara HH, Covington CY, Nyamathi A, Gabbay J. Deactivation of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Medium by Copper Oxide-Containing Filters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(2):518–525. doi:10.1128/AAC.00899-07

76. Wessling-Resnick M. Crossing the Iron Gate: Why and How Transferrin Receptors Mediate Viral Entry. *Annu Rev Nutr.* 2018;38(1):431–458. doi:10.1146/annurev-nutr-082117-051749
77. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, Gurel N, Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J.* 2005;5(7):579–583. doi:10.1038/sj.thj.6200574
78. Deugnier Y, Battistelli D, Jouanolle H, et al. Hepatitis B virus infection markers in genetic haemochromatosis. *J Hepatol.* 1991;13(3):286–290. doi:10.1016/0168-8278(91)90070-R
79. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr.* 2007;98(S1):S29–S35. doi:10.1017/S0007114507832971
80. Wang H, Li Z, Niu J, et al. Antiviral effects of ferric ammonium citrate. *Cell Discov.* 2018;4(1):14. doi:10.1038/s41421-018-0013-6
81. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153–165. doi:10.1007/s11154-017-9424-1
82. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis: Obesity and vitamin D. *Obes Rev.* 2015;16(4):341–349. doi:10.1111/obr.12239
83. Medrano M, Carrillo-Cruz E, Montero I, Perez-Simon J. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2663. doi:10.3390/ijms19092663
84. Bikle DD. Vitamin D and immune function: Understanding common pathways. *Curr Osteoporos Rep.* 2009;7(2):58–63. doi:10.1007/s11914-009-0011-6
85. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hypo-responsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol.* 2006;36(2):361–370. doi:10.1002/eji.200425995
86. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza—Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2419. doi:10.3390/ijms19082419
87. Hansdotir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D Decreases Respiratory Syncytial Virus Induction of NF- κ B-Linked Chemokines and Cytokines in Airway Epithelium While Maintaining the Antiviral State. *J Immunol.* 2010;184(2):965–974. doi:10.4049/jimmunol.0902840
88. Schottker B, Jorde R, Peasey A, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ.* 2014;348(jun17 16):g3656–g3656. doi:10.1136/bmj.g3656
89. Mata-Granados JM, Vargas-Vassero J, Ferreira-Vera C, Luque de Castro MD, Pavón RG, Quesada Gómez JM. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1–2):452–455. doi:10.1016/j.jsbmb.2010.03.078
90. Garg M, Al-Ani A, Mitchell H, Hendy P, Christensen B. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North—supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(12):1438–1439. doi:10.1111/apt.15796
91. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(10):2141–2158. doi:10.1007/s40520-020-01677-y
92. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition.* 2020;74:110835. doi:10.1016/j.nut.2020.110835
93. Sommer A, Vyas KS. A global clinical view on vitamin A and carotenoids. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(5):1204S–1206S. doi:10.3945/ajcn.112.034868
94. Biesalski HK, Nohr D. Importance of vitamin-A for lung function and development. *Mol Aspects Med.* 2003;24(6):431–440. doi:10.1016/S0098-2997(03)00039-6
95. Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, et al. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients.* 2018;10(9):1132. doi:10.3390/nu10091132
96. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen KY. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465–522. doi:10.1128/CMR.00102-14
97. Elias KM, Laurence A, Davidson TS, et al. Retinoic acid inhibits Th17 polarization and enhances FoxP3 expression through a Stat-3/Stat-5 independent signaling pathway. *Blood.* 2008;111(3):1013–1020. doi:10.1182/blood-2007-06-096438
98. West CE, Sijtsma SR, Kouwenhoven B, Rombout JHWM, van der Zijpp AJ. Epithelia-Damaging Virus Infections Affect Vitamin A Status in Chickens. *J Nutr.* 1992;122(2):333–339. doi:10.1093/jn/122.2.333
99. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocr Metab Immune Disord – Drug Targets.* 2019;19(8):1100–1115. doi:10.2174/1871530319666190529101816
100. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(5):1147–1159. doi:10.1042/BST20180169
101. May JM, Harrison FE. Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(17):2068–2083. doi:10.1089/ars.2013.5205
102. Carr A, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients.* 2017;9(11):1211. doi:10.3390/nu9111211
103. Myint PK, Wilson AM, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Plasma vitamin C concentrations and risk of incident respiratory diseases and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(11):1492–1500. doi:10.1038/s41430-019-0393-1
104. Kim Y, Kim H, Bae S, et al. Vitamin C Is an Essential Factor on the Anti-viral Immune Responses through the Production of Interferon- α/β at the Initial Stage of Influenza A Virus (H3N2) Infection. *Immune Netw.* 2013;13(2):70. doi:10.4110/in.2013.13.2.70
105. Erol N, Saglam L, Saglam YS, et al. The Protection Potential of Antioxidant Vitamins Against Acute Respiratory Distress Syndrome: a Rat Trial. *Inflammation.* 2019;42(5):1585–1594. doi:10.1007/s10753-019-01020-2
106. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition.* 2020;12:100190. doi:10.1016/j.phanu.2020.100190
107. Cheng RZ. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med Drug Discov.* 2020;5:100028. doi:10.1016/j.medidd.2020.100028
108. Galmés S, Serra F, Palou A. Vitamin E Metabolic Effects and Genetic Variants: A Challenge for Precision Nutrition in Obesity and Associated Disturbances. *Nutrients.* 2018;10(12):1919. doi:10.3390/nu10121919
109. Traber MG. Vitamin E Regulatory Mechanisms. *Annu Rev Nutr.* 2007;27(1):347–362. doi:10.1146/annurev.nutr.27.061406.093819
110. Lee G, Han S. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients.* 2018;10(11):1614. doi:10.3390/nu10111614
111. Beck MA, Kolbeck PC, Rohr LH, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Vitamin E Deficiency Intensifies the Myocardial Injury of Coxsackievirus B3 Infection of Mice. *J Nutr.* 1994;124(3):345–358. doi:10.1093/jn/124.3.345
112. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamin E and Respiratory Tract Infections in Elderly Nursing Home Residents: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004;292(7):828. doi:10.1001/jama.292.7.828
113. Sheridan PA, Beck MA. The Immune Response to Herpes Simplex Virus Encephalitis in Mice Is Modulated by Dietary Vitamin E. *J Nutr.* 2008;138(1):130–137. doi:10.1093/jn/138.1.130
114. Leshchinsky TV, Klasing KC. Relationship Between the Level of Dietary Vitamin E and the Immune Response of Broiler Chickens. *Poult Sci.* 2001;80(11):1590–1599. doi:10.1093/ps/80.11.1590
115. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al. Randomized, Prospective Trial of Antioxidant Supplementation in Critically Ill Surgical Patients. *Ann Surg.* 2002;236(6):814–822. doi:10.1097/0000658-200212000-00014
116. Nonnecke BJ, McGill JL, Ridpath JF, Sacco RE, Lippolis JD, Reinhardt TA. Acute phase response elicited by experimental bovine diarrhoea virus (BVDV) infection is associated with decreased vitamin D and E status of vitamin-replete perinatal calves. *J Dairy Sci.* 2014;97(9):5566–5579. doi:10.3168/jds.2014-8293
117. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Front Nutr.* 2019;6:48. doi:10.3389/fnut.2019.00048
118. Mikkelsen K, Stojanovska L, Prakash M, Apostolopoulos V. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas.* 2017;96:58–71. doi:10.1016/j.maturitas.2016.11.012
119. He W, Hu S, Du X, et al. Vitamin B5 Reduces Bacterial Growth via Regulating Innate Immunity and Adaptive Immunity in Mice Infected with

- Mycobacterium tuberculosis. *Front Immunol.* 2018;9:365. doi:10.3389/fimmu.2018.00365
120. Qian B, Shen S, Zhang J, Jing P. Effects of Vitamin B6 Deficiency on the Composition and Functional Potential of T Cell Populations. *J Immunol Res.* 2017;2017:1–12. doi:10.1155/2017/2197975
 121. Ueland PM, McCann A, Midttun Ø, Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways. *Mol Aspects Med.* 2017;53:10–27. doi:10.1016/j.mam.2016.08.001
 122. Hamer DH, Sempértegui F, Estrella B, et al. Micronutrient Deficiencies Are Associated with Impaired Immune Response and Higher Burden of Respiratory Infections in Elderly Ecuadorians. *J Nutr.* 2009;139(1):113–119. doi:10.3945/jn.108.095091
 123. Keil SD, Bowen R, Marschner S. Inactivation of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in plasma products using a riboflavin-based and ultraviolet light-based photochemical treatment: RIBOFLAVIN AND LIGHT REDUCE MERS-CoV. *Transfusion (Paris).* 2016;56(12):2948–2952. doi:10.1111/trf.13860
 124. Santacroce L, Charitos IA, Bottalico L. A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(8):635–645. doi:10.1080/14787210.2019.1645597
 125. Department of Agricultural and Food Science, Faculty of Science, Universiti Tunku Abdul Rahman, Jalan Universiti, Bandar Barat, 31900 Kampar, Perak, Malaysia, Lye HS, Balakrishnan K, et al. Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res.* 2016;27(2):73–90. doi:10.21315/tlsr2016.27.2.6
 126. Ballini A, Santacroce L, Cantore S, et al. Probiotics Efficacy on Oxidative Stress Values in Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Pilot Study. *Endocr Metab Immune Disord – Drug Targets.* 2019;19(3):373–381. doi:10.2174/1871530319666181221150352
 127. Azad MdAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *BioMed Res Int.* 2018;2018:1–10. doi:10.1155/2018/8063647
 128. Zeng W, Shen J, Bo T, et al. Cutting Edge: Probiotics and Fecal Microbiota Transplantation in Immunomodulation. *J Immunol Res.* 2019;2019:1–17. doi:10.1155/2019/1603758
 129. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *Npj Sci Food.* 2020;4(1):17. doi:10.1038/s41538-020-00078-9
 130. Kanauchi O, Andoh A, AbuBakar S, Yamamoto N. Probiotics and Paraprobiotics in Viral Infection: Clinical Application and Effects on the Innate and Acquired Immune Systems. *Curr Pharm Des.* 2018;24(6):710–717. doi:10.2174/1381612824666180116163411
 131. Morais AHA, Passos TS, Maciel BLL, da Silva-Maia JK. Can Probiotics and Diet Promote Beneficial Immune Modulation and Purine Control in Coronavirus Infection? *Nutrients.* 2020;12(6):1737. doi:10.3390/nu12061737
 132. Morais AH de A, Aquino J de S, da Silva-Maia JK, Vale SH de L, Maciel BLL, Passos TS. Nutritional status, diet and viral respiratory infections: perspectives for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Br J Nutr.* 2021;125(8):851–862. doi:10.1017/S0007114520003311
 133. Baud D, Dimopoulou Agri V, Gibson GR, Reid G, Giannoni E. Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Front Public Health.* 2020;8:186. doi:10.3389/fpubh.2020.00186
 134. Liu M, Zhu H, He Y, Zhu Y, Hu X, Zeng Y. Probiotics for treating novel coronavirus with diarrhea: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(38):e21617. doi:10.1097/MD.00000000000021617
 135. Angurana SK, Bansal A. Probiotics and Coronavirus disease 2019: think about the link. *Br J Nutr.* 2021;126(10):1564–1570. doi:10.1017/S000711452000361X
 136. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 137. Wang G, Wen J, Xu L, et al. Effect of enteral nutrition and ecoinutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res.* 2013;183(2):592–597. doi:10.1016/j.jss.2012.12.010
 138. Isacco CG, Ballini A, De Vito D, et al. Rebalancing the Oral Microbiota as an Efficient Tool in Endocrine, Metabolic and Immune Disorders. *Endocr Metab Immune Disord – Drug Targets.* 2021;21(5):777–784. doi:10.2174/1871530320666200729142504
 139. Mahooti M, Miri SM, Abdolalipour E, Ghaemi A. The immunomodulatory effects of probiotics on respiratory viral infections: A hint for COVID-19 treatment? *Microb Pathog.* 2020;148:104452. doi:10.1016/j.micpath.2020.104452
 140. Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. *Br J Nutr.* 2021;126(2):219–227. doi:10.1017/S0007114520003980
 141. World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean. Nutrition advice for adults during the COVID-19 outbreak. WHO EMRO, <http://www.emro.who.int/nutrition/news/nutrition-advice-for-adults-during-the-covid-19-outbreak.html> (access: 2021.12.27).
 142. Associação Brasileira de Nutrição [Brazilian Association of Clinical Nutrition]. Guide to Healthy Eating in Times of COVID. ASBRAN <https://www.asbran.org.br/storage/downloads/files/2020/03/guia-alimentar-covid-19.pdf> (access: 2021.12.28).
 143. American Society for Nutrition. Making Health and Nutrition a Priority During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. ASN <https://nutrition.org/making-health-and-nutrition-a-priority-during-the-coronavirus-covid-19-pandemic/> (access: 2021.12.28).
 144. Academia Española de Nutrición y Dietética. RECOMENDACIONES DE ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN PARA LA POBLACIÓN ESPAÑOLA ANTE LA CRISIS SANITARIA DEL COVID-19. Academia Española de Nutrición y Dietética <http://www.academianutricionydietetica.org/noticia.php?id=113> (access: 2021.12.29).
 145. Narodowe Centrum Edukacji Żywieniowej. Talerz zdrowego żywienia. NCEZ <https://ncez.pzh.gov.pl/abc-zywienia/talerz-zdrowego-zywienia/> (access: 2021.12.29).
 146. Jayawardena R, Misra A. Balanced diet is a major casualty in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(5):1085–1086. doi:10.1016/j.dsx.2020.07.001
 147. Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Nutrition.* 2021;82:111047. doi:10.1016/j.nut.2020.111047
 148. Wądołowska L, Drywień M, Hamułka J, et al. Dietary recommendations during the Covid-19 pandemic. Statement of the Committee of Human Nutrition Science of the Polish Academy of Sciences. *Rocz Państw Zakładu Hig.* Published online 2021:209–220. doi:10.32394/rpzh.2021.0166
 149. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* 2020;12(7):6049–6057. doi:10.18632/aging.103000
 150. Dietitians of Canada. Advice for the general public about COVID-19. Dietitians of Canada <https://www.dietitians.ca/News/2020/Advice-for-the-general-public-about-COVID-19> (access: 2021.12.29).
 151. NNEdPro Global Centre for Nutrition and Health. COVID19: Nutrition Resources. NNEdPro <https://www.nnedpro.org.uk/covid-19nutrition-resources> (access: 2021.12.29).
 152. Maintaining a Healthy Diet during the COVID-19 Pandemic. FAO; 2020. doi:10.4060/ca8380en
 153. United Nations Children's Fund. Easy, affordable and healthy eating tips during COVID-19. UNICEF <https://www.unicef.org/coronavirus/easy-affordable-and-healthy-eating-tips-during-coronavirus-disease-covid-19-outbreak> (access: 2021.12.29).
 154. Che Abdul Rahim N, Manjit Singh JS, Pardi M, Zainuddin AA, Salleh R. Analysis of Available Nutrition Recommendations to Combat COVID-19: A Scoping Review. *Malays J Med Sci.* 2021;28(3):18–45. doi:10.21315/mjms2021.28.3.3
 155. El-Sharkawy AM, Sahota O, Lobo DN. Acute and chronic effects of hydration status on health. *Nutr Rev.* 2015;73(suppl 2):97–109. doi:10.1093/nutrit/nuv038
 156. Centers for Disease Control and Prevention. Foods Linked to Illness. CDC <https://www.cdc.gov/foodsafety/foods-linked-illness.html> (access: 2021.12.29).
 157. Infusino F, Marazzato M, Mancone M, et al. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients.* 2020;12(6):1718. doi:10.3390/nu12061718
 158. Stachowska E, Folwarski M, Jamioł-Milc D, Maciejewska D, Skonieczna-Żydecka K. Nutritional Support in Coronavirus 2019 Disease. *Medicina (Mex).* 2020;56(6):289. doi:10.3390/medicina56060289