



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στην πρόγνωση της νόσου
COVID-19**

Γεωργακού Μαρία

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Μάλλη Φωτεινή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Πετεινάκη Ευθυμία, Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας-Κλινικής Μικροβιολογίας, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

**The investigation of the role of nutrition in the prognosis of
disease COVID-19**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	9
1. COVID-19.....	9
1.1 Ιολογία.....	9
1.1.1 Προέλευση.....	9
1.1.2 Φυλογενετική ανάλυση.....	10
1.2 Επιδημιολογία και Συμπτωματολογία.....	11
1.3 Γενωμική δομή και βιολογικά χαρακτηριστικά του SARS-COV-2.....	14
1.3.1 Οργάνωση και δομή του γονιδιώματος SARS-CoV-2.....	14
1.3.2 Είσοδος κορονοϊών στον ξενιστή.....	16
1.3.3 Έκφραση των γονιδίων του ιού και σύνθεση RNA.....	17
1.4 Διάγνωση.....	19
1.4.1 Μοριακή μέθοδος.....	19
1.4.2 Γρήγορα Τεστ Αντιγόνου COVID-19 (rapid test).....	20
1.4.3 Ενζυμική ανοσοδοκιμασία ELISA.....	21
1.4.4 Τεχνολογία απεικόνισης.....	21
1.5 Θεραπεία.....	21
1.5.1 Θεραπευτικός αλγόριθμος μη-νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19.....	21
1.5.2 Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19.....	23
1.6 Μέτρα πρόληψης.....	24
1.6.1 Χρήση μάσκας και ατομικά μέτρα υγιεινής.....	24
1.6.2 Εμβόλια.....	24
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	26
2.1 Σκοπός.....	26
2.2 Υλικό και Μέθοδος.....	26
2.3 Αποτελέσματα.....	28
2.4 Συζήτηση.....	38
2.5 Συμπεράσματα.....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	47

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτρια κ. Μάλλη Φωτεινή για την καθοδήγηση και την υποστήριξη στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

Θέλω επίσης να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ. Πετεινάκη Ευθυμία, η οποία αποτέλεσε για εμένα πηγή έμπνευσης και μου έδωσε πολύτιμες γνώσεις. Με το παράδειγμά της μου δίδαξε να μην τα παρατάω ποτέ και να επιδιώκω πεισματικά τους στόχους μου.

Ευχαριστώ επίσης και το έτερο μέλος της τριμελούς επιτροπής, τον καθηγητή κ. Γουργουλιάνη Κωνσταντίνο για την τιμή που μου έκανε να μετέχει στην επιτροπή εξέτασης της διπλωματικής μου εργασίας.

Ευχαριστώ θερμά τους συνεργάτες μου από το τμήμα COVID του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας που μοιραζόμαστε το ίδιο πάθος για δουλειά και γνώση.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου που ήταν δίπλα μου σε όλη αυτή την προσπάθεια με απεριόριστη υπομονή και την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η νόσος COVID-19 προκάλεσε μία παγκόσμια απειλή στη δημόσια υγεία, η οποία μετά από 2 χρόνια εξακολουθεί να απειλεί την ανθρωπότητα και να εξαπλώνεται σε πολλές χώρες στον κόσμο. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε η διερεύνηση της σημασίας της διατροφής στην ενίσχυση της ανοσίας κατά της λοίμωξης που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 και η αναζήτηση του διατροφικού προτύπου που θα μπορούσε να προφυλάξει τους ασθενείς μέσω της αναζήτησης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Στη βάση δεδομένων PubMed αναζητήθηκε σχετική με το θέμα βιβλιογραφία με λέξεις κλειδιά που συνδύαζαν την διατροφή και την θρέψη με τη νόσο του COVID-19 και τον ιό SARS-CoV-2, καθώς και την πρόγνωση της νόσου. Τα φίλτρα που χρησιμοποιήθηκαν είχαν ως στόχο την θεματολογία των μελετών και τη συνάφεια με το θέμα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από την αναζήτηση των συστοιχιών (covid-19) AND prognosis) AND nutrition, (covid-19) AND (nutrition), (covid-19) AND (diet), (SARS-CoV-2) AND (nutrition) και (SARS-CoV-2) AND (diet) στην βάση δεδομένων PubMed βρέθηκαν 345 άρθρα, με μεγαλύτερη συνάφεια με το θέμα να παρουσιάζουν 16 από αυτά. Βασικά μικροθρεπτικά συστατικά όπως ορισμένες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία όπως ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το σελήνιο, τα οποία διατίθενται σε μια ποικιλία από φρέσκα ζωικά και φυτικά τρόφιμα, βοηθούν την ικανότητα του σώματος να πολεμήσει λοιμώξεις όπως είναι ο ιός SARS-CoV-2. Μεγαλύτερη προσοχή και μελέτη δόθηκε στη βιταμίνη D, η οποία έχει καθιερωθεί ως ο βασικός παράγοντας στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και η ανεπάρκεια της οποίας συνδέεται σημαντικά με τον κίνδυνο ιογενούς λοίμωξης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η υγιεινή διατροφή πλούσια σε βιταμίνες και θρεπτικά συστατικά αποτελεί σημαντικό όπλο στην προστασία ενάντια στον SARS-CoV-2, ενώ μπορεί να επηρεάσει θετικά και την σοβαρότητα της νόσου. Αξίζει να τονιστεί ο ρόλος της βιταμίνης D που δρα προστατευτικά έναντι της νόσου COVID-19, αλλά μπορεί να μειώσει και τη σοβαρότητα της συμπτωματολογίας του ιού. Παρόλα αυτά, απαιτείται σίγουρα περαιτέρω έρευνα, καθώς η πανδημία συνεχίζει να υφίσταται και νέες μελέτες λαμβάνουν χώρα καθημερινά.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: COVID-19, SARS-CoV-2, πρόγνωση της νόσου, θρέψη, διατροφή

ABSTRACT

PURPOSE: COVID-19 is a public health crisis that threatens humanity and has managed to spread to many countries around the world. The purpose of this dissertation was to investigate the importance of diet in boosting immunity against SARS-CoV-2-induced infection and to search for a dietary model that could protect patients by examining the available literature.

MATERIALS AND METHODS: The relevant literature was searched in the PubMed database for keywords that combine diet and nutrition with COVID-19 and SARS-CoV-2 disease, as well as disease prognosis. The filters used aimed at the subject matter of the studies and the relevance of the subject.

RESULTS: From the search of the following key words, (covid-19) AND prognosis) AND nutrition, (covid-19) AND (nutrition), (covid-19) AND (diet), (SARS-CoV-2) AND (nutrition) and (SARS-CoV-2) AND (diet), 345 articles were found in the PubMed database, with 16 of them being the most relevant. Essential micronutrients such as certain vitamins and minerals such as iron, zinc and selenium, which are found in a variety of fresh meat and plants, help the body's ability to fight infections such as SARS-CoV-2. More attention and study have been given to vitamin D and it has been established as the key factor in the functioning of the immune system, the deficiency of which is significantly associated with the risk of viral infection.

CONCLUSION: A healthy diet rich in vitamins and nutrients is an important weapon in the protection against SARS-CoV-2, while it can also positively affect the severity of the disease. It is worth noting the role of vitamin D, which acts as a protective agent against COVID-19, but can also reduce the severity of the symptoms of the virus. However, further research is definitely needed as the pandemic continues to exist and new studies are taking place every day.

KEY WORDS: COVID-19, SARS-CoV-2, disease prognosis, nutrition, diet

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Aminopeptidase N (APN)	Αμινοπεπτιδάση N
Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)	Μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης
Dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4)	Διπεπτιδυλο-πεπτιδάση 4
Double-membranevesicles (DMVs)	Κυστίδια διπλής μεμβράνης
Double-stranded RNA (dsRNA)	Δίκλωνο RNA
Messenger RNA (mRNA)	Αγγελιοφόρο RNA
OpenReadingFrame (ORF)	Ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης
Polybasic cleavage site (PRRAR)	Θέση πολυβασικής διάσπασης
Receptor-binding domain (RBD)	Περιοχήδέσμευσης υποδοχέα
Receptor-binding motif (RBM)	Μοτίβο δέσμευσης υποδοχέα
Replication/transcriptioncomplex (RTC)	Σύμπλεγμα αντιγραφής-μεταγραφής
Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)	Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση
Reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP)	Ισοθερμική ενίσχυση μέσω βρόχου με αντίστροφη μεταγραφάση
Single guide RNA (sgRNA)	Ομάδα ένθετων αλληλουχιών μονόκλωνου RNA
Transcription regulatory sequences (TRSs)	Ρυθμιστές αλληλουχίεςμεταγραφής
World Health Organization (WHO)	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τον Δεκέμβριο του 2019, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) ανακοίνωσε έναν νέο κορονοϊό (nCoV) που ονομάστηκε «SARS-CoV-2», ως υπεύθυνο για τη νόσο COVID-19 [1]. Η ανάδυση του SARS-CoV (Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο-κορονοϊός) το 2002 και 2003 και του MERS-CoV το 2012 έδειξαν τη δυνατότητα μετάδοσης των νεοεμφανιζόμενων κορονοϊών (CoV) από ζώα σε ανθρώπους και στη συνέχεια από μολυσμένα άτομα σε μολυσμένα άτομα [2].

Ο κορονοϊός που πιστεύεται ότι προέρχεται από νυχτερίδες, ήταν γνωστός εδώ και 800 χρόνια και εμφανίζεται ακόμα και σε λογοτεχνικές πηγές. Πρόκειται για μονόκλωνους ιούς RNA με περίπου 24 παρόμοια είδη από την οικογένεια των κορονοειδών. Αυτή η οικογένεια των κορονοειδών κατηγοριοποιείται περαιτέρω ως α, β, λ και δ με βάση τα ξεχωριστά γενετικά χαρακτηριστικά της. Ωστόσο, μεταξύ αυτών, μόνο τα γένη κορονοϊού άλφα (α) και βήτα (β) είναι παθογόνα για θηλαστικά και ανθρώπους. Συνολικά, έχουν ανακαλυφθεί επτά ανθρωπίνι κορονοϊοί (HCoVs), συμπεριλαμβανομένων των HCoV229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2. Η προέλευση τόσο του SARS-CoV όσο και του MERS-CoV προήλθε από το Γκουανγκντόνγκ της Κίνας (2002) και την Αραβική Χερσόνησο (2012), αντίστοιχα [3]. Όπως αναφέρθηκε τον Δεκέμβριο του 2019, παρατηρήθηκε μια νέα εστία μαζικής εισαγωγής ασθενών με κοινά κλινικά συμπτώματα πνευμονίας στα τοπικά νοσοκομεία της πόλης Wuhan στην Κίνα. Αυτή η ασθένεια τράβηξε την προσοχή πολλών γιατρών, ακολουθούμενων από επιστήμονες και υπηρεσίες σε όλο τον κόσμο. Μετά από περαιτέρω έρευνες, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας επιβεβαιώνει ότι ο νέος κορονοϊός που ονομάζεται SARS-CoV-2 είναι υπεύθυνος για αυτά τα κλινικά συμπτώματα.

Αν και μοναδικός στη μετάδοση και τη μολυσματικότητα του, ο SARS-CoV-2 είναι παρόμοιος με τις ζωνόσους, συμπεριλαμβανομένων άλλων παραλλαγών SARS (π.χ. SARS-CoV) και MERS, παρουσιάζοντας σοβαρά συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη και οξεία αναπνευστική δυσχέρεια. Ακόμα και σε μοριακό επίπεδο, έχουν εντοπιστεί πολλές ομοιότητες μεταξύ του SARS και του SARS-CoV-2 σε τέτοιο επίπεδο ώστε ο νέος ιός COVID-19 πήρε το όνομα SARS-CoV-2. Αυτές οι ομοιότητες έχουν προσφέρει αρκετές ευκαιρίες για τη θεραπεία ασθενών με COVID-19 χρησιμοποιώντας κλινικές προσεγγίσεις που αποδεδειγμένα ήταν αποτελεσματικές κατά του SARS.

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, ο SARS-CoV και ο MERS-CoV προκάλεσαν επιδημίες με ποσοστά θνησιμότητας περίπου 9,5% και 34,4%, αντίστοιχα [4]. Η COVID-19 ήταν η τρίτη εξαιρετικά επιδημική ασθένεια που εντοπίστηκε, με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από τα SARS και τα MERS. Σύμφωνα με τα δεδομένα που παρέχει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, υπάρχουν 48.539.872 μολυσμένα κρούσματα με 1.232.791 επιβεβαιωμένους θανάτους, οι οποίοι έχουν αναφερθεί σε 215 χώρες και περιοχές σε όλο τον κόσμο που οφείλονται στον SARS-CoV-

2(1 Νοεμβρίου 2020). Η μεγάλη διασπορά του ιού προκλήθηκε από την υψηλή ικανότητα μετάδοσης του SARS- CoV-2. Ως εκ τούτου, για να μπορεί να υπάρξει περιορισμός της οξείας λοίμωξης στους ανθρώπους ως αποτέλεσμα του SARS-CoV-2, οι επιστήμονες και οι κυβερνήσεις έλαβαν επείγοντως αποφασιστικά μέτρα για να παρακολουθήσουν το ξέσπασμά του, καθώς τέτοιου είδους ασθένειες δεν επιβαρύνουν μόνο τις ιατρικές και δημόσιες εγκαταστάσεις υγείας, αλλά επιβαρύνουν και οικονομολόγους, επιστήμονες και πολιτικούς στην αντιμετώπιση των οικονομικών δυσκολιών, στην ανακάλυψη εμβολίων και στην αντιμετώπιση των ανησυχιών και των προσδοκιών του κοινού, αντίστοιχα.

Ο ιός SARS-CoV-2 μεταδίδεται μεταξύ των μολυσμένων ατόμων όταν ένα άτομο βρίσκεται σε στενή επαφή με ένα άλλο. Ο ιός μπορεί να εξαπλωθεί από υγρά σωματίδια που προέρχονται από το στόμα ή τη μύτη ενός μολυσμένου ατόμου. Αυξημένο κίνδυνο νόσησης παρουσιάζουν οι ηλικιωμένοι που έχουν βεβαρημένο ιστορικό υγείας, με τις ηλικίες άνω των 70 και 80 ετών να πλήττονται περισσότερο, άτομα με υποκείμενα νοσήματα και άτομα που είναι υπέρβαρα και παχύσαρκα. Παρόλα αυτά, έχουν παρατηρηθεί και δυσμενείς επιπτώσεις της ασθένειας και σε νεότερες ηλικίες χωρίς υποκείμενα νοσήματα. Ως εκ τούτου, έχουν αναγνωριστεί και άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου στους οποίους περιλαμβάνονται η κακή διατροφή, ορισμένα φάρμακα και ο τρόπος ζωής, όπως το κάπνισμα και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ.

Ένα βασικό ερώτημα το οποίο προκύπτει από την μελέτη των δεδομένων εξάπλωσης της COVID-19 είναι η κατανόηση του πώς και γιατί ορισμένες ομάδες ανθρώπων είναι πιο επιρρεπείς στη νόσο, και το ρόλο της καλής διατροφής και των μικροθρεπτικών συστατικών στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μια ισορροπημένη διατροφή με ποικιλία φρούτων, λαχανικών και θρεπτικών συστατικών όπως η βιταμίνη D, βιταμίνη A, βιταμίνη B (φυλλικό οξύ, βιταμίνη B6 και βιταμίνη B12), βιταμίνη C και τα μέταλλα Cu, Zn, Se και Fe βοηθούν στη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η πρόσληψη αυτών των μικροθρεπτικών συστατικών θα μπορούσε να βοηθήσει στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού των ανθρώπων. Οι υγιείς διατροφικές συνήθειες συμβάλουν στη διατήρηση της καλής σωματικής και ψυχικής υγείας των ατόμων, και μπορούν να βοηθήσουν προστατευτικά κατά τη διάρκεια αυτής της πανδημίας.

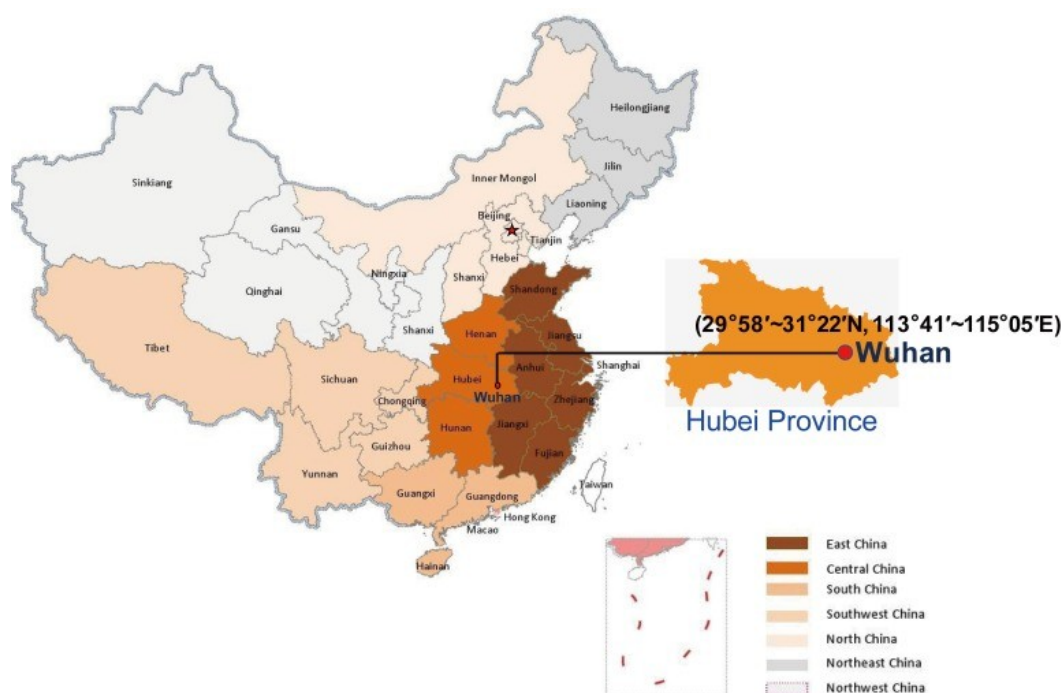
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.COVID-19

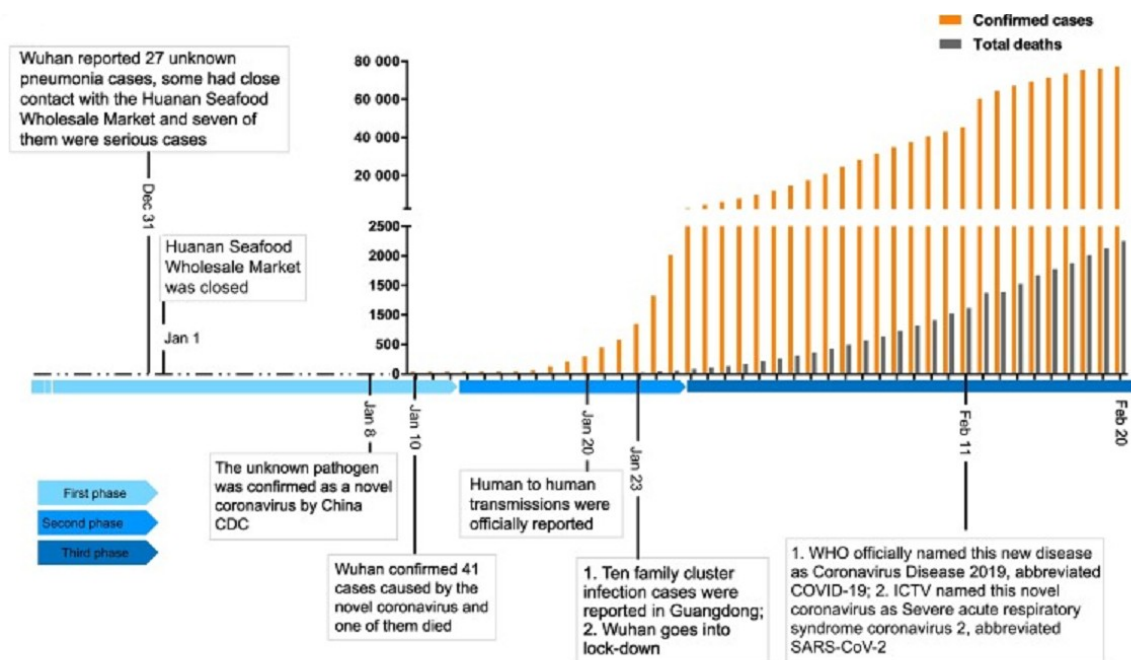
1.1Πολογία

1.1.1 Προέλευση

Στα τέλη του 2019, περιστατικά πνευμονίας εμφανίστηκαν σε πολλά τοπικά νοσοκομεία της Huanan στη Wuhan στην επαρχία Χουμπέι της Κίνας. Με βάση τις κλινικές εκδηλώσεις, τις εξετάσεις αίματος και τις ακτινογραφίες θώρακα, θεωρήθηκε ότι η πνευμονία ήταν ιογενούς αιτιολογίας. Η αρχική επιδημιολογική έρευνα έδειξε ότι η πλειοψηφία των υπόπτων περιπτώσεων σχετίζονται με την παρουσία τους σε μια τοπική αγορά θαλασσιών και άλλων ειδών ζωικής προέλευσης, τη Huanan. Παρόλα αυτά, η ακριβής προέλευση του SARS-CoV-2 παραμένει ασαφής, καθώς υπάρχουν μαρτυρίες για προϋπάρχοντα μεμονωμένα περιστατικά εκδήλωσης του νοσήματος.



Εικόνα 1: Γεωγραφική θέση της Wuhan, στην επαρχία Χουμπέι στην Κίνα, όπου εμφανίστηκαν τα πρώτα κρούσματα COVID-19 [5]

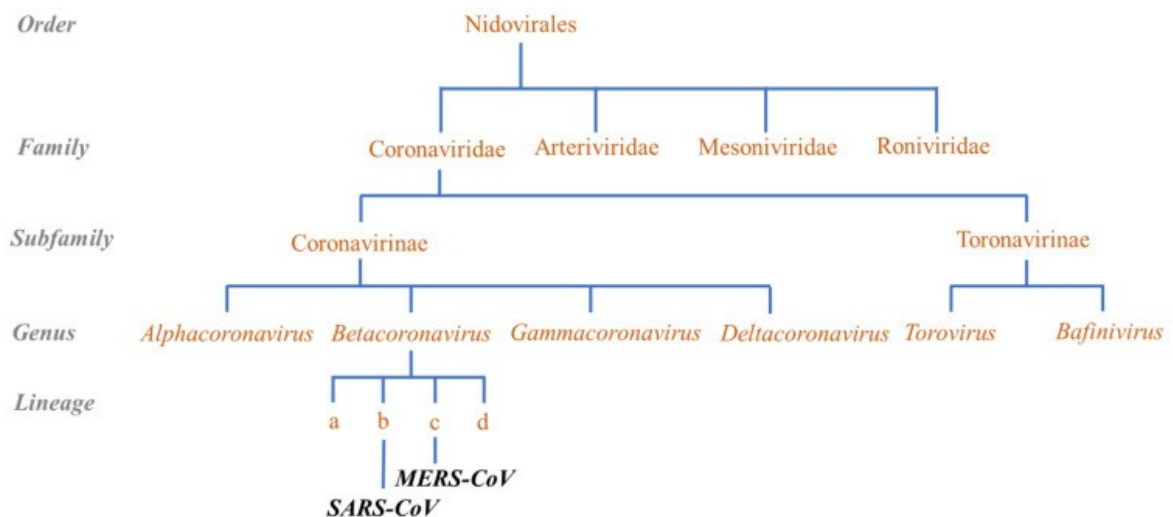


Εικόνα 2: Χρονολόγιο γεγονότων κατά την επιδημία του COVID-19 [6]

1.1.2 Φυλογενετική ανάλυση

Οι κορονοϊοί είναι ζωνοσώοι ιοί που ανήκουν στην τάξη Nidovirales και περιλαμβάνουν τρεις οικογένειες, Coronaviridae, Arteriviridae και Roniviridae. Οι Coronaviridae στη συνέχεια χωρίζονται στις ακόλουθες δύο υποοικογένειες: Torovirinae και Coronavirinae. Η υποοικογένεια Coronavirinae χωρίζεται περαιτέρω σε τέσσερα γένη: Alpha-, Beta-, Gamma- και Delta κορονοϊοί [7].

Επτά κορονοϊοί είναι γνωστό ότι προκαλούν λοιμώξεις σε ανθρώπους που κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά αναπνευστικά συμπτώματα. Από αυτούς, τέσσερις είναι οι ενδημικοί ανθρώπινοι κορονοϊοί, HCoV-229E (Alpha), HCoV-NL63 (Alpha), HCoV-OC43 και HCoV-HKU1 (Beta), οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για ήπια συμπτώματα κρυολογήματος και σχετίζονται κυρίως με νυχτερίδες, τρωκτικά, αγελάδες και γουρούνια [8]. Οι υπόλοιποι τρεις είναι οι πιο επικίνδυνοι ιογενείς υποψήφιοι που προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού, όπως οι δύο κορονοϊοί που προκαλούν επιδημία SARS-CoV και MERS-CoV και ένας τρίτος νέος κορονοϊός που προκαλεί πανδημία, ο SARS-CoV-2, που ανήκει στην ομάδα beta κορονοϊού. Αξιοσημείωτο είναι ότι οι νυχτερίδες θα μπορούσαν να είναι οι φυσικές δεξαμενές των τριών ανθρώπινων κορονοϊών με τις καμήλες ή τα παγκολίνο να λειτουργούν ως ενδιάμεσος ενισχυτής και μεταδότης στον ξενιστή, αντίστοιχα [8].



Εικόνα 3: Φυλογενετικό δέντρο του SARS-CoV-2.

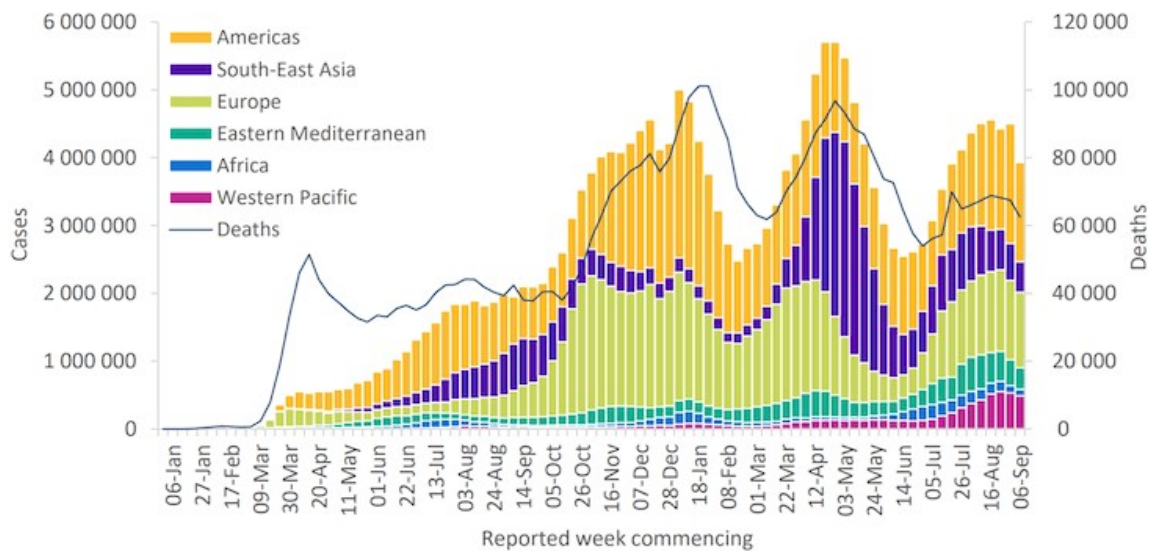
1.2 Επιδημιολογία και Συμπτωματολογία

Ο αριθμός των περιπτώσεων COVID-19 που αναφέρθηκαν στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αυξάνεται από την πρώτη αναφορά του COVID-19 τον Δεκέμβριο του 2019. Όπως αναφέρθηκε, η μόλυνση άρχισε να εξαπλώνεται από την αγορά θαλασσινών Huanan στο Wuhan της Κίνας, ενώ η ακριβής οδός μόλυνσης του πρώτου κρούσματος παραμένει ασαφής. Ο αριθμός των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων στην Κίνα αυξήθηκε μέχρι τα μέσα Φεβρουαρίου 2020. Στη συνέχεια, ο αριθμός των καθημερινών νέων κρουσμάτων στην Κίνα άρχισε να μειώνεται από τα τέλη Φεβρουαρίου 2020. Στα πρώτα στάδια της παγκόσμιας εξάπλωσης του COVID-19, τα κρούσματα που εντοπίστηκαν εκτός Κίνας ήταν κυρίως ταξιδιώτες που είχαν μολυνθεί στην Κίνα και μέσω του ταξιδιού τους μετέφεραν τον ιό και σε άλλες χώρες. Στη συνέχεια, παρόλα αυτά εξελίχθηκε σε ένα παγκόσμιο φαινόμενο με πολλές διάσπαρτες πηγές μόλυνσης.

Επί του παρόντος, οι ασθενείς που παρουσιάζουν πιο σοβαρή συμπτωματολογία θεωρούνται οι πιο μεταδοτικοί από αυτούς που παρουσιάζουν πιο ήπια συμπτωματολογία. Ασυμπτωματικά μολυσμένα άτομα ή ασθενείς σε επώαση που δεν εμφανίζουν συμπτώματα αναπνευστικής λοίμωξης που αποδεδειγμένα αποβάλλουν μολυσματικό ιό, μπορεί επίσης να είναι πιθανές πηγές μόλυνσης. Επιπλέον, δείγματα που ελήφθησαν από ασθενείς οι οποίοι έχουν αναρρώσει από τον COVID-19 δείχνουν θετικό RT-PCR τεστ [9], που σημαίνει παραμονή του ιού και μετά την ανάρρωση, το οποίο δεν έχει παρατηρηθεί σε άλλα νοσήματα. Επομένως, τα ασυμπτωματικά μολυσμένα άτομα και ασθενείς σε επώαση ή ασθενείς που έχουν αναρρώσει από τον COVID-19 μπορεί να θέσουν σοβαρές προκλήσεις για την πρόληψη και τον έλεγχο των ασθενειών. Αυτά τα χαρακτηριστικά μπορεί να εξηγήσουν την ξαφνική εξάπλωση της επιδημίας του ιού.

Η μακρά περίοδο επώασης, η οποία μπορεί να φτάσει ακόμα και τις δύο εβδομάδες, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε μεγαλύτερη μετάδοση του ιού. Για αυτό το λόγο η επιστημονική κοινότητα

και οι κυβερνήσεις αναγκάζονται να εφαρμοστούν ακραίες προφυλάξεις ασφαλείας για την ελαχιστοποίηση της μετάδοσης και της νοσηρότητας. Τέτοιες προφυλάξεις περιλαμβάνουν την κοινωνική αποστασιοποίηση (τηρώντας απόσταση 2 μέτρων) γεγονός που θα μείωνε τον μέσο εκτιμώμενο αριθμό λοιμώξεων κατά 78%, βάση συγκεκριμένων μοντέλων [10]. Παρά την εφαρμογή αυτών των μέτρων, πολλές χώρες εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν εκθετική αύξηση των κρουσμάτων και των θανάτων.



Εικόνα 4: Αριθμός κρουσμάτων και παγκόσμιων θανάτων COVID-19 που αναφέρονται εβδομαδιαίως από τον ΠΟΥ (12 Σεπτεμβρίου 2021).

Η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει πέντε διαφορετικά αποτελέσματα: άτομα με ασυμπτωματική μόλυνση (1,2%), ήπιες έως μεσαίες περιπτώσεις (80,9%), σοβαρές περιπτώσεις (13,8%), κρίσιμες περιπτώσεις (4,7%) και θάνατο.

Οι Huangetal παρατήρησαν ότι τα πιο συχνά κλινικά χαρακτηριστικά που παρουσίαζαν οι αρχικοί 41 ασθενείς που εξέτασαν ήταν: πυρετός (98%), βήχας (76%) και μυαλγία ή κόπωση (44%), ενώ τα λιγότερο κοινά συμπτώματα ήταν η παραγωγή πτυέλων (28%), ο πονοκέφαλος (8%), η αιμόπτυση (5%) και η διάρροια (3%) [1]. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εμφάνισαν δύσπνοια. Η ανάλυση 1324 εργαστηριακών επιβεβαιωμένων περιπτώσεων έδειξε ότι ο πυρετός (87,9%) και ο βήχας (67,7%) ήταν τα πιο κοινά συμπτώματα, ενώ η διάρροια αποτελεί ένα σχετικά σπάνιο σύμπτωμα. Οι σοβαρά ασθενείς με COVID-19 συνήθως εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα οξυγόνου λόγω της κακής αναπνοής και πυρετό.

Οι αιματολογικές εξετάσεις συνήθως δείχνουν φυσιολογικό ή μειωμένο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων και λεμφοπενία [1]. Τα τυπικά ευρήματα των αξονικών τομογραφιών θώρακος των ασθενών κατά τη διάρκεια της εισαγωγής είναι αμφίπλευρες πολλαπλές λοβιακές και υποτμηματικές περιοχές ενοποίησης.

Μια μελέτη της μετάδοσης SARS-CoV-2 αποκάλυψε ότι η μέση περίοδος επώασης ήταν 5,2 ημέρες [11]. Μια μεταγενέστερη μελέτη με το ιστορικό ταξιδιού και την εμφάνιση συμπτωμάτων σε 88 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις έδειξε παρόμοια μέση περίοδο επώασης 6,4 ημερών [12]. Αναφέρθηκε επίσης μια ασυνήθιστη περίπτωση κατά την οποία η περίοδος επώασης έφτασε το χρονικό διάστημα των 19 ημερών [13]. Συγκεκριμένα, ένας μακρύς χρόνος επώασης σημαίνει προσαρμογές στις πολιτικές ελέγχου και διαχείρισης της νόσου. Η περίοδος επώασης των 19 ημερών είναι ένα γεγονός χαμηλής πιθανότητας και οι ειδικοί προτείνουν την περίοδο των 14 ημερών καραντίνας για τον περιορισμό της εξάπλωσης της νόσου.

Ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής (R_0) του ιού βασίζεται σε μοντέλο και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την επιδημιολογική εικόνα, ενώ αποτελεί την πιο σημαντική παράμετρο για τον προσδιορισμό της εγγενούς μεταδοτικότητας. Τα δεδομένα της πρώιμης επιδημιολογικής εικόνας ακολουθούν σε μεγάλο βαθμό την εκθετική ανάπτυξη. Διαφορετικά μοντέλα με βάση την κλινική εξέλιξη της νόσου επινοήθηκαν για να εκτιμηθεί ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής. Στα πρώτα στάδια εξάπλωσης της νόσου, η πανδημία διπλασιαζόταν σε μέγεθος κάθε 7,4 ημέρες και ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής εκτιμήθηκε ήταν 2,2 [11]. Μια άλλη μελέτη υπολόγισε ότι ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής κυμαινόταν από 2,24 έως 3,58 [14]. Ωστόσο, ένα μοντέλο βασισμένο στην πιθανότητα έδειξε ότι ο έλεγχος αριθμού αναπαραγωγής είναι τόσο μεγάλος όσο 6,47. Οι συγγραφείς σημείωσαν ότι αυτός ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής ήταν υψηλότερος επειδή η εκτίμηση αφορά 3-4 γενιές μετάδοσης του ιού και εντατικές κοινωνικές επαφές. Ο βασικός αριθμός αναπαραγωγής που εκτιμάται από την πλειοψηφία των μελετών κυμαίνεται από 2,24 έως 3,58 [15], ο οποίος είναι ελαφρώς υψηλότερος από αυτόν του SARS.

Επιπλέον, η σοβαρότητα και η εμφάνιση της COVID-19 ποικίλλει δραματικά ανάμεσα στις διαφορετικές ηλικίες. Ο χαμηλότερος κίνδυνος παρατηρείται σε άτομα κάτω των 19 ετών με το ποσοστό θνησιμότητας να κυμαίνεται από 0 έως 0,1%, ενώ τα άτομα ηλικίας 75 έως 84 ετών έχουν ποσοστά θνησιμότητας που κυμαίνονται από 4,3 έως 10,5%. Ο υψηλότερος κίνδυνος παρατηρείται σε άτομα ηλικίας 85 ετών και άνω, με ποσοστό θνησιμότητας 10,4% σε 27,3%. Υποκείμενες καταστάσεις υγείας συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη, των καρδιαγγειακών παθήσεων ή το κατασταλαμένο ανοσοποιητικό σύστημα αυξάνει επίσης το ποσοστό θνησιμότητας [16].

Το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας του SARS-CoV-2 (6,9%) είναι χαμηλότερο από αυτό του SARS-CoV (10%) ή του MERS-CoV (37,1%), αλλά ο αριθμός των σχετικών περιπτώσεων μόλυνσης είναι υψηλότερος κατά δέκα φορές. Παρά το παγκόσμιο ποσοστό θνησιμότητας, τα ποσοστά θνησιμότητας κυμαίνονται από ~0.1% στη Χιλή και στο Ισραήλ έως 14% στην Ιταλία. Οι παράγοντες που οδηγούν στην ανισότητα των ποσοστών μόλυνσης και θανάτων είναι η πυκνότητα του πληθυσμού, το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, η πολιτική ελέγχου των πολιτών και οι ηλικιακές ομάδες που επικρατούν στην εκάστοτε χώρα. Ο έλεγχος με συνεχόμενα τεστ έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την επιτυχία της ανταπόκρισης μιας χώρας [17].

1.3 Γενωμική δομή και βιολογικά χαρακτηριστικά του SARS-COV-2

1.3.1 Οργάνωση και δομή του γονιδιώματος SARS-CoV-2

Όπως αναφέρθηκε, η φυλογενική ανάλυση αποκάλυψε ότι ο SARS-CoV-2 σχετίζεται στενά με τους κορονοϊούς βήτα. Το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 είναι μονόκλωνου RNA. Το μήκος του γονιδιώματος είναι μικρότερο από 30 kb, στο οποίο υπάρχουν 14 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (ORF).

Στο άκρο 5', το γονιδιωματικό RNA διαθέτει δύο μεγάλα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (ORFs; ORF1a και ORF1b) που καταλαμβάνουν τα δύο τρίτα του γονιδιώματος. Τα ORF1a και ORF1b κωδικοποιούν 15-16 μη δομικές πρωτεΐνες, εκ των οποίων 15 συνθέτουν το σύμπλεγμα αντιγραφής και μεταγραφής ιών (RTC) στα κυστίδια διπλής μεμβράνης (DMVs) που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, ένζυμα επεξεργασίας και τροποποίησης RNA και λειτουργία διόρθωσης RNA απαραίτητη για τη διατήρηση της ακεραιότητας του γονιδιώματος του κορονοϊού. Τα ORF που κωδικοποιούν δομικές πρωτεΐνες και διάσπαρτα ORF που κωδικοποιούν βοηθητικές πρωτεΐνες μεταγράφονται από το 3' άκρο του ενός τρίτου του γονιδιώματος για να σχηματίσουν ένα ένθετο σύνολο mRNA (sg mRNA). Το υπόλοιπο ένα τρίτο του γονιδιώματος κωδικοποιεί διάφορες δομικές πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένης της ακίδας, του φακέλου, της μεμβράνης, του νουκλεοκαψιδίου και βοηθητικές πρωτεΐνες [18]. Οι βοηθητικές πρωτεΐνες για τον κορονοϊό είναι μεταβλητές ομάδες ειδικών για τον ιό πρωτεϊνών που εμφανίζουν περιορισμένη διατήρηση ακόμη και σε μεμονωμένα είδη, αλλά πιστεύεται ότι συμβάλλουν κυρίως στη ρύθμιση των αποκρίσεων του ξενιστή στη μόλυνση και είναι καθοριστικοί παράγοντες της ιικής παθογένειας.

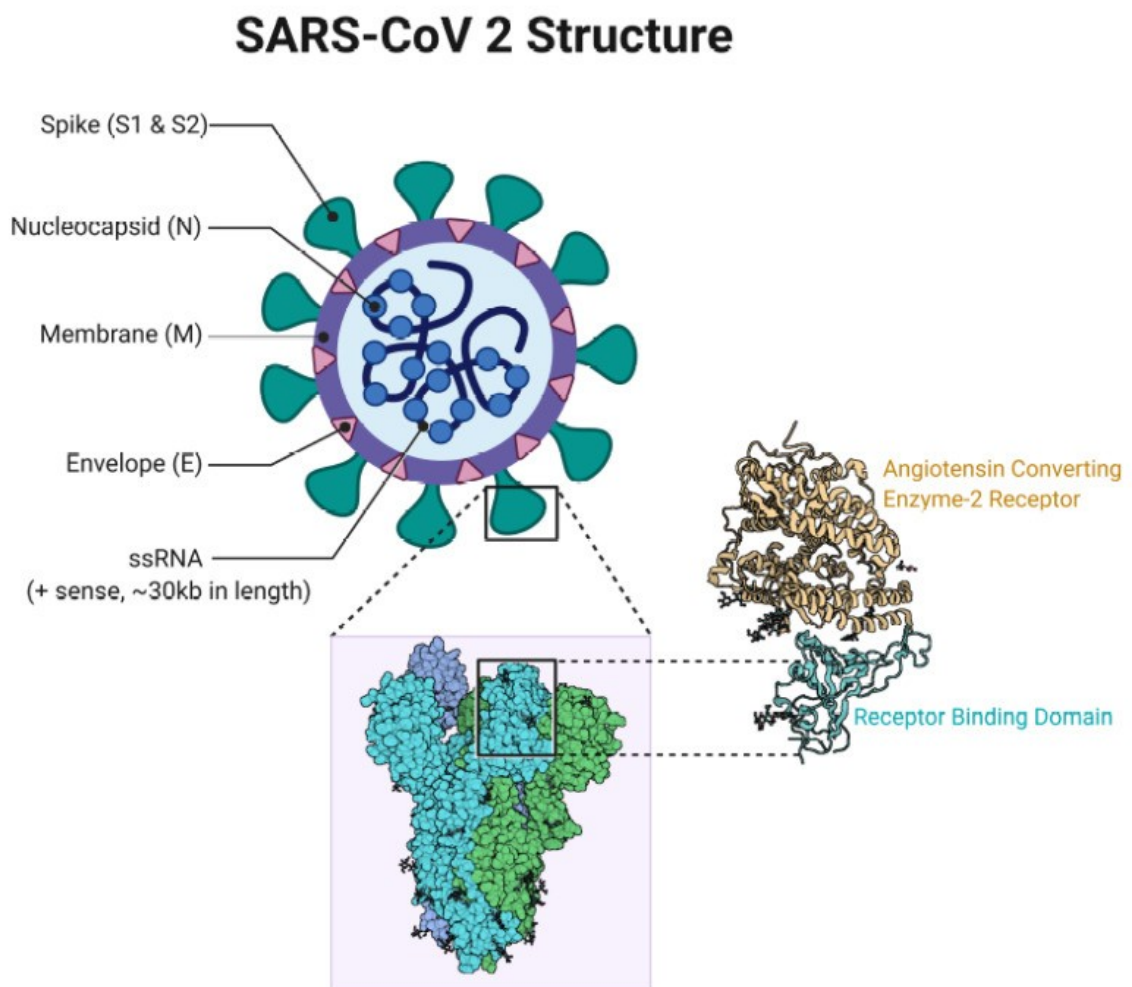
Το νουκλεοκαψίδιο είναι τοποθετημένο μέσα σε διπλοστοιβάδες φωσφολιπιδίων και καλύπτεται από δύο διαφορετικούς τύπους πρωτεϊνών αιχμής: το τριμερές γλυκοπρωτεϊνών αιχμής που υπάρχει σε όλους τους κορονοϊούς και η αιμαγλουτινίνη-εστεράση που εντοπίζεται μόνο σε ορισμένα στελέχη κορονοϊών. Η πρωτεΐνη μεμβράνης και η πρωτεΐνη φακέλου βρίσκονται μεταξύ των πρωτεϊνών της ακίδας στο φάκελο του ιού.

Η πρωτεΐνη της ακίδας είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που διευκολύνει τη σύνδεση του περιβλήματος του ιού με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) που εκφράζονται στις επιφάνειες των κυττάρων ξενιστών. Λειτουργικά, η πρωτεΐνη της ακίδας αποτελείται από υπομονάδες δέσμωσης υποδοχέα και σύντηξης κυτταρικής μεμβράνης. Η πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου προσκολλάται στο γονιδίωμα του ιού και εμπλέκεται στην αντιγραφή του RNA, στο σχηματισμό ισωμάτων και στην υπεκφυγή του ανοσοποιητικού. Η πρωτεΐνη του φακέλου είναι το μικρότερο συστατικό στη δομή SARS-CoV-2 που διευκολύνει την παραγωγή, την ωρίμανση και την απελευθέρωση των ισωμάτων [19].

Το πιο πολύπλοκο συστατικό του γονιδιώματος των κορονοϊών είναι η περιοχή δέσμωσης των υποδοχέων στην πρωτεΐνη της ακίδας. Έξι αμινοξέα είναι απαραίτητα για τη σύνδεση με τον υποδοχέα ACE2. Σύμφωνα με την σύγκριση των αλληλουχιών ο SARS-CoV-2 και SARS-CoV

διαφέρουν ως προς πέντε από αυτά τα έξι υπολείμματα. Η πρωτεΐνη ACE2 βρίσκεται σε μεγάλο αριθμό ιστών στα θηλαστικά, κυρίως στους πνεύμονες, τα νεφρά, το γαστρεντερικό σωλήνα, την καρδιά, το συκώτι και τα αιμοφόρα αγγεία. Οι υποδοχείς ACE2 είναι ζωτικά στοιχεία για τη ρύθμιση της οδού του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης της γονιδιωματικής αλληλουχίας έδειξαν ότι η γονιδιωματική οργανωτική δομή του κορονοϊού SARS-CoV-2 είναι παρόμοια με τα γονιδιώματα βήτα κορονοϊών. Το γενετικό υλικό του νέου κορονοϊού είναι περίπου 89% και 82% ταυτόσημο με το SARS-like-CoVZXC21 της νυχτερίδας και το ανθρώπινο SARS-CoV, αντίστοιχα. Η σύγκριση της αλληλουχίας του γονιδιώματος CoV δείχνει ότι οι μη δομικές και δομικές πρωτεΐνες είναι 60% και 45% πανομοιότυπες, αντίστοιχα, μεταξύ διαφόρων τύπων CoV [20]. Φυλογενετικά, η αλληλουχία γονιδιώματος του νέου κορονοϊού που προήλθε από την πόλη της Wuhan, ήταν πολύ κοντά σε ιούς που μοιάζουν με το SARS της νυχτερίδας, όπως οι SL-ZC45 και SL-ZXC21 (87,6 και 87,7%, αντίστοιχα), και παρουσιάζει πιο μακρινή συγγένεια με τον SARS και MERS (79% και 51,8%, αντίστοιχα) [21].



Εικόνα 5: Δομή του SARS-CoV-2.

1.3.2 Είσοδος κορονοϊών στον ξενιστή

Όπως περιεγράφηκε προηγουμένως, οι κορονοϊοί είναι μια μοναδική ομάδα σωματιδίων με σφαιρική επένδυση που φιλοξενούν ένα μονόκλωνο γονιδίωμα θετικής αίσθησης RNA (+sgRNA) μαζί με μια νουκλεοπρωτεΐνη και ένα καψίδιο πρωτεΐνης. Το RNA θετικής αίσθησης χαρακτηρίζεται από την παρουσία 5' τερματικού καλύμματος και δομή πολύ-A ουράς, έχοντας έτσι την ικανότητα να δρα ως mRNA για μετέπειτα μεταγραφή. Παρόμοια με άλλους ανθρώπινους κορονοϊούς, μόλις ο ιός εισέλθει στο κύτταρο ξενιστή, αναπαράγει το γονιδιωματικό RNA που αποτελείται τα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (ORF). Το κύριο διακριτικό χαρακτηριστικό της αντιγραφής του ιού SARS-CoV-2 είναι η άμεση μετάφραση του ανοδικού ανοικτού πλαισίου ανάγνωσης σε πρωτεΐνη ρεπλικάσης-μεταγραφάσης. Αυτή η περιοχή περιλαμβάνει τα δύο τρίτα του γονιδιώματος του ιού και περιλαμβάνει δύο κύρια ORF (ORF1a και ORF1b) και 16 άλλες μη δομικές πρωτεΐνες. Το τελευταίο 1/3 του γονιδιώματος περιέχει τέσσερα γονίδια που κωδικοποιούν τις δομικές πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένης τις πρωτεΐνες ακίδων (S), της πρωτεΐνης του περιβλήματος (E), της πρωτεΐνης της μεμβράνης (M) και της πρωτεΐνης του νουκλεοκαψιδίου (N) που συνθέτουν το ιικό σωματίδιο [22].

Τα αρχικά βήματα της μόλυνσης από τον κορονοϊό περιλαμβάνουν τη συγκεκριμένη δέσμευση της πρωτεΐνης αιχμής του κορονοϊού στους κυτταρικούς υποδοχείς εισόδου, οι οποίοι έχουν ταυτοποιηθεί για αρκετούς κορονοϊούς και περιλαμβάνουν την ανθρώπινη αμινοπεπτιδάση N (APN → HCoV-229E), το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2 → HCoV-NL63, SARS-CoV και SARS-CoV-2) και τη διπεπτιδυλοπεπτιδάση 4 (DPP4 → MERS-CoV). Η έκφραση και η κατανομή των ιστών των υποδοχέων εισόδου επηρεάζουν συνεπώς τον ιικό τροπισμό και την παθογένεια. Κατά τη διάρκεια του ενδοκυττάρου κύκλου ζωής, οι κορονοϊοί εκφράζουν και αντιγράφουν το γονιδιωματικό τους RNA για να παράγουν αντίγραφα πλήρους μήκους που ενσωματώνονται σε νεοπαραγόμενα σωματίδια. Οι κορονοϊοί διαθέτουν εξαιρετικά μεγάλα γονιδιώματα RNA πλαισιωμένα από 5' και 3' αμετάφραστες περιοχές που περιέχουν δευτερογενείς δομές RNA που δρουν ουσιαστικά για τη σύνθεση του RNA.

Οι πρωτεΐνες S του κορονοϊού, η αλλιώς οι πρωτεΐνες ακίδων, είναι γλυκοπρωτεΐνες σύντηξης κατηγορίας I που χωρίζονται σε δύο λειτουργικά διακριτά μέρη (S1 και S2). Το επιφανειακά εκτεθειμένο S1 περιέχει την περιοχή δέσμευσης υποδοχέα (RBD), η οποία αποτελείται από μια δομή πυρήνα και ένα μοτίβο δέσμευσης υποδοχέα (RBM) για να συνδέσει την εξωτερική επιφάνεια του υποδοχέα και να εισέλθει στον ξενιστή. Ο διαμεμβρανικός τομέας S2 περιέχει επαναλαμβανόμενες περιοχές και το πεπτιδίο σύντηξης, που μεσολαβούν στη σύντηξη ικών και κυτταρικών μεμβρανών με εκτεταμένες διαμορφωτικές ανακατατάξεις [23]. Το σημείο εισόδου του ιού στο κύτταρο ξενιστή είναι ο υποδοχέας μεμβράνης μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) που υπάρχει σε αρτηριακά και φλεβικά ενδοθηλιακά κύτταρα, κυψελιδικά κύτταρα τύπου II, εντεροκύτταρα του λεπτού εντέρου και αρτηριακά λεία μυϊκά κύτταρα στα

περισσότερα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού φλοιού και του εγκεφαλικού στελέχους. Επομένως, το ACE2 εκφράζεται στον πνεύμονα, την καρδιά, τα νεφρά και το έντερο. Το πλήρες μήκος του ACE2 αποτελείται από ένα N-τερματικό τμήμα πεπτιδάσης (PD) και ένα C-τερματικό τμήμα που μοιάζει με κολλεκρίνη (CLD) που τελειώνει με μία μόνο διαμεμβρανική έλικα και ενδοκυτταρικό τμήμα 40-υπολειμμάτων. Εκτός από τη διάσπαση της αγγιοτενσίνης (Ang) I για την παραγωγή Ang-(1-9), το ACE2 παρέχει επίσης μια θέση άμεσης σύνδεσης για τις πρωτεΐνες S των CoVs [24].

Η πρωτεΐνη S των CoVs υπάρχει σε μια μετασταθερή διαμόρφωση προ-σύντηξης που υφίσταται μια δραματική δομική αναδιάταξη για να συγχωνεύσει την ιική μεμβράνη με την κυτταρική μεμβράνη ξενιστή. Αυτή η διαδικασία ενεργοποιείται από την υπομονάδα S1 και τη δέσμευση υποδοχέα κυττάρου-κυττάρου, η οποία αποσταθεροποιεί το τριμερές προ-σύντηξης, με αποτέλεσμα την απόρριψη της υπομονάδας S1 και τη μετάβαση της υπομονάδας S2 σε μια εξαιρετικά σταθερή διαμόρφωση μετά τη σύντηξη. Για να εμπλακεί ένας υποδοχέας ξενιστή-κύτταρου, η περιοχή δέσμευσης υποδοχέα του S1 υφίσταται διαμορφωτικές κινήσεις που κρύβουν παροδικά ή εκθέτουν τους καθοριστικούς παράγοντες σύνδεσης υποδοχέα [25].

Αξίζει να σημειωθεί ότι η είσοδος στον SARS-CoV-2 βασίζεται κυρίως στην πρωτεάση σερίνης κυτταρικής επιφάνειας TMPRSS2 [26]. Ένα ιδιότυπο χαρακτηριστικό της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 είναι η απόκτηση μιας θέσης πολυβασικής διάσπασης (PRRAR) στα όρια S1-S2, η οποία επιτρέπει την αποτελεσματική διάσπαση από τη φουρίνη προπρωτεϊνικής κονβερτάσης. Η διάσπαση οδηγεί σε ενισχυμένη μόλυνση και έχει προταθεί ότι είναι ένα βασικό γεγονός στην εξέλιξη του SARS-CoV-2, καθώς απαιτείται αποτελεσματική διάσπαση της πρωτεΐνης S για την επιτυχή μόλυνση [27].

1.3.3 Έκφραση των γονιδίων του ιού και σύνθεση RNA

Η απελευθέρωση του γονιδιώματος του κορονοϊού στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου ξενιστή κατά την είσοδό του σηματοδοτεί την έναρξη ενός πολύπλοκου προγράμματος έκφρασης γονιδιακού ιού. Η μετάφραση των ORF1a και ORF1b από το γονιδιωματικό RNA παράγει δύο πολυπρωτεΐνες, pp1a και pp1ab, αντίστοιχα. Δεκαέξι μη δομικές πρωτεΐνες απελευθερώνονται συν-μεταφραστικά και μετα-μεταφραστικά από το pp1a και το pp1ab κατά την πρωτεολυτική διάσπαση από τις δύο πρωτεάσες κυστεΐνης που βρίσκονται εντός του nsp3 και nsp5. Αυτά τα πρωτεϊνικά στοιχεία αποτελούν το σύμπλοκο πρωτεΐνης RNA ρεπλικάσης-μεταγραφάσης και ελέγχουν την παραγωγή, την αντιγραφή και την μεταγραφή του μονόκλωνου γονιδιώματος RNA (sgRNA). Τα nsp2-16 συνθέτουν το ικό RTC και στοχεύουν σε καθορισμένες υποκυτταρικές θέσεις όπου οι αλληλεπιδράσεις με παράγοντες κυττάρων ξενιστών καθορίζουν την πορεία του κύκλου αντιγραφής [28]. Τα nsp2-11 πιστεύεται ότι παρέχουν τις απαραίτητες υποστηρικτικές λειτουργίες για την προσαρμογή του ικού RTC, όπως η διαμόρφωση των ενδοκυτταρικών μεμβρανών, η ανοσοαποφυγή του ξενιστή και η παροχή συμπαραγόντων για την αντιγραφή, ενώ

τα nsp12-16 περιέχουν τις βασικές ενζυματικές λειτουργίες που εμπλέκονται στη σύνθεση του RNA, τη διόρθωση RNA και την τροποποίηση του RNA. Η σύνθεση του RNA εκτελείται από την nsp12 RNA πολυμεράση που εξαρτάται από το RNA και τους δύο συμπαραγόντες nsp7 και nsp8.

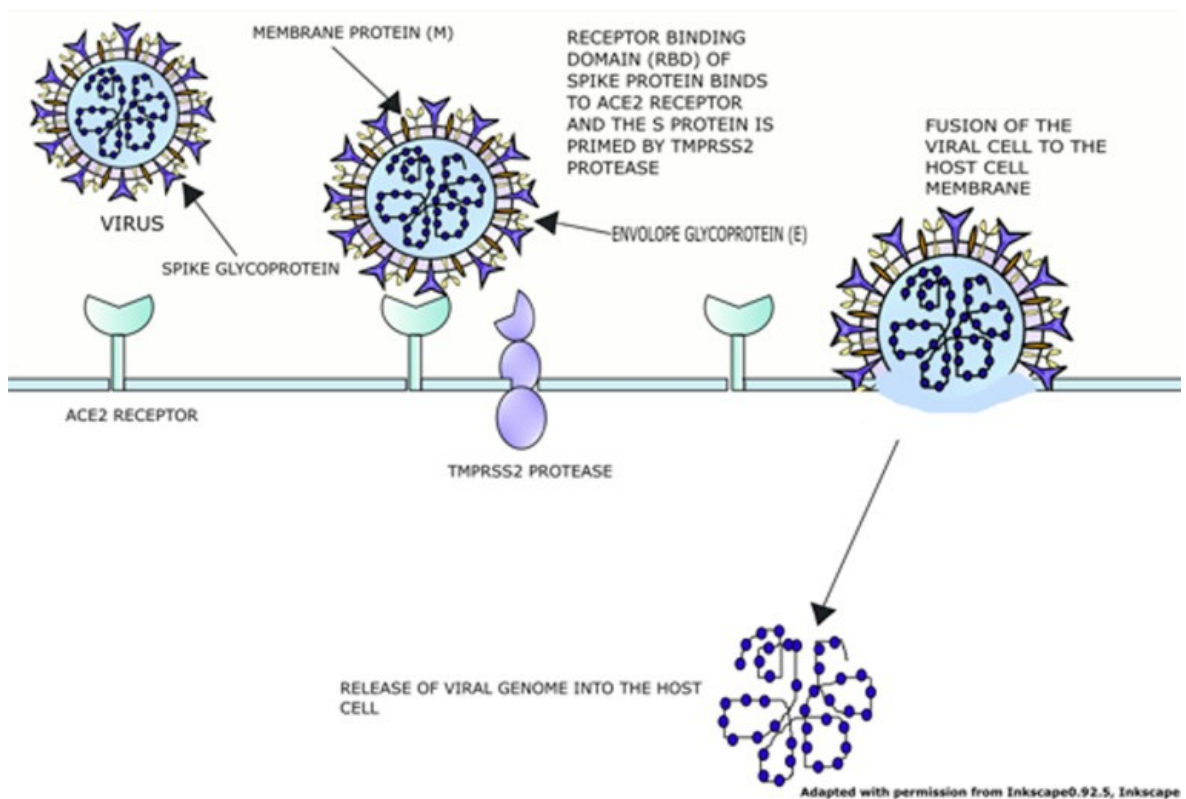
Η ιογενής γονιδιωματική αντιγραφή ξεκινά με τη σύνθεση γονιδιωματικών αντιγράφων αρνητικής αίσθησης πλήρους μήκους, τα οποία λειτουργούν ως πρότυπα για τη δημιουργία νέου γονιδιωματικού RNA θετικής αίσθησης. Αυτά τα νεοσυντιθέμενα γονιδιώματα χρησιμοποιούνται για τη μετάφραση με σκοπό τη δημιουργία περισσότερων nsps και RTC. Κατά τη σύνθεση του RNA αρνητικού κλώνου, το RTC διακόπτει τη μεταγραφή μετά τη συνάντηση ρυθμιστικών αλληλουχιών μεταγραφής (TRS) που βρίσκονται στα περισσότερα ORF στο 3' άκρο του ενός τρίτου του ιικού γονιδιώματος. Σε αυτά τα στοιχεία TRS η σύνθεση του αρνητικού κλώνου RNA σταματά και επανεκκινείται στο TRS δίπλα σε μια ακολουθία οδηγού (TRS-L) που βρίσκεται περίπου 70 νουκλεοτίδια από το 5' άκρο του γονιδιώματος [29]. Αυτό το ασυνεχές στάδιο της σύνθεσης του RNA του κορονοϊού περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ συμπληρωματικών TRS του νεοσυντιθέμενου αρνητικού κλώνου RNA και του RNA θετικού κλώνου (TRS-L θετικής αίσθησης). Κατά την επανέναρξη της σύνθεσης RNA στην περιοχή TRS-L, ένα αντίγραφο αρνητικής αλυσίδας της αλληλουχίας οδηγού προστίθεται στο νεοσυντιθέμενο RNA για να ολοκληρωθεί η σύνθεση των αρνητικών κλώνων sgRNA. Το ασυνεχές στάδιο της σύνθεσης αρνητικού κλώνου RNA οδηγεί στην παραγωγή ενός συνόλου αρνητικών κλώνων sgRNA που στη συνέχεια χρησιμοποιούνται ως πρότυπα για τη σύνθεση ενός χαρακτηριστικού ένθετου συνόλου mRNA θετικής αίσθησης που μεταφράζονται σε δομικές και βοηθητικές πρωτεΐνες. Όπως αναφέρθηκε, τα ORF που κωδικοποιούν τις δομικές πρωτεΐνες, δηλαδή την πρωτεΐνη S, την πρωτεΐνη του περιβλήματος (E), την πρωτεΐνη της μεμβράνης (M) και πρωτεΐνη του νουκλεοκαπιδίου (N), βρίσκονται στο 3' του ενός τρίτου των γονιδιωμάτων του κορονοϊού. Ανάμεσα σε αυτά τα ORF εντοπίζονται τα ORF που κωδικοποιούν τις λεγόμενες βοηθητικές πρωτεΐνες. Οι δομικές πρωτεΐνες του κορονοϊού συγκεντρώνονται και βοηθούν στην εκκολαπτόμενη εμφάνιση νέων ιοσωμάτων στο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Οι πρωτογενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ των παραγόντων nsps και των κυττάρων ξενιστών κατά τον πρώιμο κύκλο αντιγραφής του κορονοϊού ξεκινούν με τη βιογένεση των αναπαραγωγικών οργανιδίων. Η μόλυνση από κορονοϊό εκδηλώνεται στη δημιουργία περιπυρηνικών δομών διπλής μεμβράνης που προέρχονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Το δίκλωνο RNA (dsRNA), που συνήθως θεωρείται ως ενδιάμεσο αντιγραφής ιού, διαχωρίζεται στο εσωτερικό των κυστιδίων διπλής μεμβράνης.

Τα αναπαραγωγικά οργανίδια είναι ένα διατηρημένο και χαρακτηριστικό γνώρισμα της αντιγραφής του κορονοϊού και, σύμφωνα με τους προτεινόμενους ρόλους των ενδοκυτταρικών μεμβρανών που επανασυνδέονται στο πλαίσιο άλλων λοιμώξεων από ιό RNA θετικής αίσθησης, παρέχουν μια κατάλληλη θέση με επαρκείς συγκεντρώσεις μακρομορίων που είναι απαραίτητα για

τη σύνθεση του RNA, ενώ αποτρέπουν την έκθεση ενδιάμεσων αντιγραφών ιού σε κυττοσολικούς εγγενείς ανοσοποιητικούς αισθητήρες.

Ένας επιτυχημένος ενδοκυτταρικός κύκλος ζωής του κορονοϊού βασίζεται πάντοτε σε κρίσιμες μοριακές αλληλεπιδράσεις με τις πρωτεΐνες του ξενιστή που επανατοποθετούνται για να υποστηρίξουν τις απαιτήσεις του ιού. Αυτό περιλαμβάνει παράγοντες ξενιστή που απαιτούνται για την είσοδο του ιού, παράγοντες που απαιτούνται για τη σύνθεση του ιού RNA και τη συναρμολόγηση του ιού και παράγοντες που απαιτούνται για τη μετάφραση των mRNAs του [30].



Εικόνα 6: Αλληλεπίδραση υποδοχέα ξενιστή με την ακίδα πρωτεΐνης του SARS-CoV-2 και επακόλουθη σύντηξη ιικών κοκκίων με την κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή [31].

1.4 Διάγνωση

Η ταχεία και ακριβής ανίχνευση της COVID-19 είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο των επιδημιών στην κοινότητα και στα νοσοκομεία. Οι τρόποι διάγνωσης παρουσιάζονται αναλυτικά παρακάτω:

1.4.1 Μοριακή μέθοδος

Οι τρέχουσες διαγνωστικές εξετάσεις για τον κορονοϊό περιλαμβάνουν την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση (RT-PCR), όπου γίνεται προσδιορισμός του ιικού φορτίου. Η δοκιμή απαιτεί τη χρήση ρινοφαρυγγικό σπειλεού για τη συλλογή γενετικού υλικού που θα αποκαλύψει εάν ο ασθενής είναι φορέας ή όχι του ιού. Ο μηχανισμός δοκιμής

απαιτεί πρώτα την απομόνωση του RNA και στη συνέχεια την παραγωγή ενός αντιγράφου cDNA του RNA [32]. Τέλος, πραγματοποιείται αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης για ενίσχυση του cDNA [33]. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αποτελεί μια *in vitro* μέθοδο εκθετικής ενίσχυσης ενός συγκεκριμένου τμήματος DNA. Ως αφετηρίες χρησιμοποιούνται δυο συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια μεγέθους 18 με 22 βάσεων, που ονομάζονται εκκινητές και οι οποίοι ορίζουν την περιοχή πολλαπλασιασμού. Η δράση του ενζύμου Taq πολυμεράση σε περιβάλλον ρυθμιστικού διαλύματος, συνθέτει έναν τεράστιο αριθμό αντιγράφων από το αρχικό μόριο. Η αντίδραση είναι θερμοεξαρτώμενη και η ενίσχυση του τμήματος επιτυγχάνεται σε 40 κύκλους εναλλασσόμενων θερμοκρασιών. Ένας πλήρης κύκλος περιλαμβάνει τρία στάδια: αποδιάταξη του DNA (denaturation), υβριδισμό των εκκινητών στο DNA εκμαγείο (annealing) και επιμήκυνση των εκκινητών (extension/elongation). Κάθε φορά που συμπληρώνεται ένας κύκλος, η αλληλουχία-στόχος διπλασιάζεται, αυξάνοντας τον αριθμό των αντιγράφων. Στόχοι που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του ιού είναι γονίδια που κωδικοποιούν το νουκλεοκαψίδιο, την περιοχή Orf1 και την πρωτεΐνη S[34]. Η τιμή CT αποτελεί τον αριθμό θερμικών κύκλων που απαιτούνται για την ανίχνευση του γονιδιώματος του ιού. Όσο μεγαλύτερη η τιμή του CT τόσο μικρότερο είναι το ικό φορτίο, ενώ όσο μικρότερη είναι η τιμή του CT τόσο μεγαλύτερο είναι η τιμή του ικού φορτίου. Οι ασθενείς κατά τις πρώτες ημέρες της λοίμωξης έχουν τιμές CT συχνά κάτω των 20, υποδεικνύοντας υψηλό ικό φορτίο.

Το συνολικό θετικό ποσοστό ανίχνευσης λοίμωξης SARS-CoV-2 με RT-PCR σε 4880 περιπτώσεις από ένα νοσοκομείο στη Γουχάν ήταν 38% [35]. Το θετικό ποσοστό PCR για τα στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα δεν είναι πολύ υψηλό, καθώς μόνο το 53,3% των επιβεβαιωμένων από τον COVID-19 ασθενών είχε θετικές δοκιμές στοματικών επιχρισμάτων. Σε μια σειρά 51 ασθενών με επιβεβαιωμένη COVID-19 λοίμωξη, το 71% των ασθενών ήταν θετικοί σε RT-PCR κατά την πρώτη δοκιμή δειγμάτων επιχρίσματος ή πτυέλων. Τα αποτελέσματα της RT-PCR γίνονται συνήθως θετικά μετά από το πέρας συγκεκριμένων ημερών που κυμαίνονται από 2 έως 8 ημέρες. Αυτοματοποιημένες λύσεις για τη μοριακή διάγνωση μπορούν να χειριστούν μεγάλο αριθμό δειγμάτων και μπορούν να κλιμακωθούν, ώστε να συμβαδίζουν με τις διακυμάνσεις της ζήτησης.

1.4.2 Ανίχνευση ικού αντιγόνου SARS-CoV-2 (rapidtest).

Οι περισσότερες διαδικασίες που ανιχνεύουν ικά αντιγόνα χρησιμοποιούν ως μέθοδο την ανοσοχρωματογραφία. Το δείγμα που απαιτείται είναι ρινικό ή ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. Ο στόχος είναι συχνά μια πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου του ιού, που προτιμάται λόγω της σχετικής αφθονίας της. Παρόλο που οι δοκιμασίες αντιγόνου για την ανίχνευση του SARS-CoV-2 προσφέρουν μεγαλύτερη ευκολία και ταχύτητα αποτελεσμάτων υστερούν σε ευαισθησία σε σύγκριση με την μέθοδο RT-PCR [36]. Εντούτοις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προκαταρκτική δοκιμασία για να ανιχνευθούν άτομα τα οποία έχουν υψηλό φορτίο ενώ είναι ασυμπτωματικά.

1.4.3. Ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2

Η ανίχνευση των αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 στοχεύει στην ανίχνευση αντισωμάτων με την μέθοδο της χημειοφωταύγειας [37]. Τα αντισώματα που ανιχνεύονται είναι έναντι του νουκλεοκαψιδίου και έναντι της πρωτεΐνης της ακίδας (S). Τα πρώτα αντισώματα που ανιχνεύονται μετά τη μόλυνση είναι αυτά έναντι του νουκλεοκαψιδίου και σταδιακά στη πορεία αυξάνονται τα αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης S [38]. Σε άτομα που είναι ασυμπτωματικά η ανίχνευση των αντι-N είναι βοηθητική και επιβεβαιώνει προηγούμενη μόλυνση. Ο εμβολιασμός προκαλεί μόνο παραγωγή αντι-S αντισωμάτων.

1.4.4 Τεχνολογία απεικόνισης

Η τρέχουσα εργαστηριακή δοκιμή είναι χρονοβόρα και η έλλειψη εμπορικών κιτ καθυστερεί τη διάγνωση. Για ασθενείς που υποφέρουν από πυρετό, πονόλαιμο, κόπωση, βήχα ή δύσπνοια που συνδυάζεται με πρόσφατη έκθεση, η μόλυνση από SARS-CoV-2 θα πρέπει να διαγνωστεί με τομογραφία θώρακα (CT) παρά τα αρνητικά αποτελέσματα RT-PCR. Η ακτινογραφία θώρακος ή η αξονική τομογραφία είναι ένα σημαντικό εργαλείο για τη διάγνωση του COVID-19 στην κλινική πράξη. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων COVID-19 έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά σε εικόνες CT [39]. Από τους 1014 ασθενείς, το 59% είχε θετικά αποτελέσματα RT-PCR και το 88% είχε θετική αξονική τομογραφία θώρακος [40]. Ο ιός SARS-CoV-2 ανήκει στην οικογένεια Corona viridae. Επομένως, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η COVID-19 έχει ευρήματα απεικόνισης παρόμοια με αυτά για τον SARS-CoV και τον MERS-CoV. Οι ανωμαλίες των πνευμόνων στην αξονική τομογραφία θώρακα ήταν πιο σοβαρές περίπου 10 ημέρες μετά την αρχική εμφάνιση των συμπτωμάτων. Οι αξονικές τομογραφίες θώρακος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της σοβαρότητας της COVID-19. Ο συνδυασμός αξιολόγησης των χαρακτηριστικών απεικόνισης με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα θα μπορούσαν να διευκολύνει την έγκαιρη διάγνωση της πνευμονίας COVID-19.

1.5 Θεραπεία

1.5.1 Θεραπευτικός αλγόριθμος μη-νοσηλεύομενων ασθενών με COVID-19

Η θεραπευτική παρέμβαση εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου. Σε έναν εξω-νοσοκομειακό ασθενή με ήπια προς μέτρια νόσο (κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου), που δεν έχει παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο, δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή. Ο ασθενής παρακολουθεί τη θερμοκρασία του και τον κορεσμό οξυγόνου με οξύμετρο τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα. Προτείνεται καλή ενυδάτωση, λήψη αντιπυρετικών και κλινοστατισμός μέχρι την πλήρη υποχώρηση του πυρετού. Επί ενδείξεων χορηγούνται αντιβιοτικά επί κλινικών, απεικονιστικών ή εργαστηριακών

ενδείξεων συλλοίμωξης με βακτηριακή πνευμονία, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρίας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας.

Εάν ο ασθενής έχει παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο (άτομα ηλικίας >65, παχυσαρκία, ανοσοκαταστολή, αιμοκάθαρση, χρόνια καρδιοπάθεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, διαβήτης, αιμοσφαιρινοπάθειες, εγκυμοσύνη τρίτου τριμήνου), ξεκινάει θεραπεία για την αποφυγή της προόδου της νόσου από ήπια σε σοβαρή που απαιτεί νοσηλεία.

Για την πρώιμη θεραπεία με φαρμακευτικούς παράγοντες υπάρχουν οι εξής επιλογές:

- Εισπνεόμενη Budesonide. Δοσολογικό σχήμα: 800mg 2 φορές ημερησίως για 14 ημέρες, και έναρξη της αγωγής εντός 14 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.(Δεν υπάρχει έγκριση από τον EMA)
- Μολνουνπιραβίρη από του στόματος. Δοσολογικό σχήμα: 800mgX2 από του στόματος για 5 ημέρες, και έναρξη της αγωγής εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Δεν χορηγείται σε εγκυμονούσες γυναίκες. (Προσωρινή σύσταση. Εκκρεμεί αίτημα για έγκριση από τον EMA)
- Νιρματρελβίρη/ Ριτοναβίρη από του στόματος. Δοσολογικό σχήμα: 300mg και 100mg αντίστοιχα X2 για 5 ημέρες, και έναρξη της αγωγής εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων.Δεν χορηγείται σε εγκυμονούσες γυναίκες. (Προσωρινή σύσταση. Εκκρεμεί αίτημα για έγκριση από τον EMA)
- Ρεμδεσιβίρη. Δοσολογικό σχήμα: 200mg X1 ενδοφλέβια την ημέρα 1 και ακολούθως 100 mgημερησίως τις ημέρες 2 και 3.Έναρξη της αγωγής το αργότερο εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να είναι 3 ημέρες.
- Μονοκλωνικά αντισώματα. Τις πρώτες 5 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων ή από την θετικοποίηση του μοριακού τεστ, χορηγούνται ένα από τα παρακάτω μονοκλωνικά αντισώματα: Casirvimab (600mg)/imdevimab(600mgIV), Sotrovimab (500mgIVεφάπαξ), Regdanvimab(40mg/kg, IV, εφάπαξ).

Σε κάθε περίπτωση δεν θα πρέπει να χορηγούνται τα παρακάτω σκευάσματα σε ασθενείς COVID-19 που δεν νοσηλεύονται: Ιβερμεκτίνη, Δεξαμεθαζόνη ή άλλα κορτικοειδή, Αζιθρομυκίνη ή Κλαριθρομυκίνη ή κινολόνες, Ηπαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά φάρμακα, Χλωροκίνη/Υδροξυχλωρική και Κολχικίνη.

Τέλος, εάν οποιοσδήποτε ασθενής διαπιστώσει υποξία (κορεσμός <94%), δύσπνοια, ή άλλο σύμπτωμα σοβαρής νόσου ή γενικώς δε νιώθει καθόλου καλά, θα πρέπει να μεταβεί άμεσα σε δομή υγείας για έλεγχο[39].

1.5.2. Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19

Σε νοσηλευόμενο ασθενή που δεν χρήζει παροχής συμπληρωματικού οξυγόνου, και δεν έχει παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση, δεν χορηγείται ειδική φαρμακευτική αγωγή. Εάν όμως υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για επιδείνωση τότε χορηγείται ρεμδεσιβίρη (τριήμερο σχήμα) και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση.

Σε νοσηλευόμενο ασθενή που λαμβάνει συμπληρωματικό οξυγόνο χωρίς συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου(κορεσμός οξυγόνου <90% σε αέρα δωματίου ή <94% αλλά ταχέως επιδεινούμενος, ή/και σημεία σοβαρής αναπνευστικής δυσχέρειας >30 αναπνοές/λεπτό, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, αδυναμία εκφοράς πλήρων προτάσεων ή/και εκτεταμένα διηθήματα >50% στην απεικονιση θώρακα ή/και συνδυασμόςεργαστηριακών, λεμφοκύτταρα <1000/μl, φεριττίνη >1000mg/ml, CRP>75mg/l), χορηγείται ρεμδεσιβίρη (πενθήμερο σχήμα) ενδοφλέβια. Σε ασθενείς με αυξανόμενες ανάγκες σε συμπληρωματικό οξυγόνο, χορηγείται ρεμδεσιβίρη (πενθήμερο σχήμα) και δεξαμεθαζόνη ενδοφλέβια. Σε ασθενείς με πνευμονία και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) > 6 ng/ml προστίθεται anakinra.Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση. Επί ενδείξεων χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρίας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας.

Σε νοσηλευόμενο ασθενή σε υψηλή παροχή οξυγόνου (high-flow) ή σε μη-μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή /και με συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου, χορηγείται ρεμδεσιβίρη (πενθήμερο σχήμα) και δεξαμεθαζόνη ενδοφλέβια. Σε μη βελτιούμενους ασθενείς με αυξημένους δείκτες φλεγμονής προστίθεται baricitinib ή tocilizumab. Σε ασθενείς με πνευμονία και σοβαρό κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως καθορίζεται από τα επίπεδα ορού της πρωτεΐνης soluble urokinase plasminogen

activator receptor (suPAR) > 6 ng/ml προστίθεται anakinra. Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση. Επιπλέον ο ασθενής τοποθετείται σε πρηνή θέση. Επί ενδείξεων χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας συνυπάρχουσας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρίας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας.

Σε νοσηλεύόμενος ασθενή σε μηχανικό αερισμό ή σε εξω-σωματική οξυγόνωση μέσω μεμβράνης (ECMO), το πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή στη ΜΕΘ χορηγείται:

- Δεξαμεθαζόνη εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί ή δεν έχουν συμπληρωθεί 10 ημέρες χορήγησης του φαρμάκου σε συνδιασμό με tocilizumab εφόσον δεν έχει ήδη χορηγηθεί και δεν υπάρχουν αντενδείξεις (λοίμωξη).
- Ρεμδεσιβίρη χορηγείται μόνον εφόσον πρόκειται για συνέχιση θεραπείας και μέχρι τη συμπλήρωση του πενθήμερου σχήματος.
- Σε όλους τους ασθενείς χορηγείται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση.
- Επί ενδείξεων χορηγούνται αντιβιοτικά μόνο επί κλινικής/απεικονιστικής/εργαστηριακής τεκμηρίωσης ή υποψίας συνυπάρχουσας βακτηριακής πνευμονίας, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρίας Λοιμώξεων για την πνευμονία της κοινότητας.

Σε όλους τους ασθενείς δίνεται ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση. Αν όμως ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι υπάρχουν κλινικές ή εργαστηριακές ενδείξεις πνευμονικής εμβολής ή περιφερικής θρόμβωσης χορηγείται σε θεραπευτική δόση^[41].

1.6 Μέτρα πρόληψης

1.6.1 Χρήση μάσκας και ατομικά μέτρα υγιεινής

Πλήθος δημοσιευμένων ερευνητικών δεδομένων δείχνουν ότι η ευρύτερη χρήση μάσκας αποτελεί μια αποτελεσματική παρέμβαση για τη μείωση της εξάπλωσης της λοίμωξης που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2. Με τη χρήση μάσκας συγκρατούνται τα σταγονίδια που προκαλούνται με την ομιλία τους εκάστοτε ατόμου. Παράλληλα, σημαντικό είναι να τηρείται η υγιεινή των χεριών, η φυσική απόσταση, η αποφυγή του συγχρωτισμού και ο επαρκής αερισμός όλων των χώρων ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

1.6.2 Εμβόλια

Το εμβόλιο για τη νόσο COVID-19 έχει ως σκοπό να προσδώσει επίκτητη ανοσία κατά του κορωνοϊού που προκαλεί το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (SARS-CoV-2), γνωστό και ως ασθένεια COVID-19. Πριν από την πανδημία της COVID-19, οι προσπάθειες για την ανάπτυξη ενός εμβολίου κατά της νόσου του κορωνοϊού, όπως το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS) και το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS) αποκόμισαν γνώσεις σχετικά με τη δομή και τη λειτουργία των κορωνοϊών. Αυτή η πληθώρα γνώσεων επέτρεψε την ταχεία ανάπτυξη διαφόρων τεχνολογιών εμβολίων στις αρχές του 2020^[42]. Έως τον Φεβρουάριο του 2021, έχουν υπάρξει 299 υποψήφια εμβόλια.

Μέχρι τον Μάρτιο του 2021, δέκα εμβόλια έχουν εγκριθεί από τουλάχιστον μία εθνική ρυθμιστική αρχή για δημόσια χρήση: δύο εμβόλια RNA (το εμβόλιο Pfizer-BioNTech και το εμβόλιο Moderna), τρία συμβατικά αδρανοποιημένα εμβόλια (BBIBP-CorV, Covaxin και CoronaVac), τέσσερα εμβόλια ιικού φορέα (Sputnik V, το εμβόλιο Oxford-AstraZeneca, Convidicea και το εμβόλιο Johnson & Johnson) και ένα εμβόλιο πεπτιδίου (EpiVacCorona).

Στην παρούσα φάση, πολλές χώρες του κόσμου χρησιμοποιούν στρατηγικές προτεραιοποίησης του εμβολιασμού, στοχεύοντας ομάδες που διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών, όπως οι ηλικιωμένοι και τα άτομα με υποκείμενα νοσήματα, όπως επίσης και ομάδες οι οποίες διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο μόλυνσης και μετάδοσης της ασθένειας, όπως το υγειονομικό προσωπικό. Σε παγκόσμια κλίμακα, μέχρι τις 23 Αυγούστου 2021, έχουν χορηγηθεί 7.98 δις δόσεις εμβολίου κατά της COVID-19, ενώ ο ρυθμός εμβολιασμού είναι λίγο πάνω από τις 31 εκατομμύρια δόσεις ημερησίως^[43].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 Σκοπός

Η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος αποτελεί μία περίπλοκη διαδικασία, η οποία καθορίζεται από διαφορετικούς παράγοντες, όπως είναι το γενετικό υπόβαθρο, η υψηλότερη ηλικία, το εργασιακό περιβάλλον του ατόμου, ο τρόπος ζωής που ακολουθεί, οι συν-νοσηρότητες, η ατμοσφαιρική ρύπανση και οι συνήθειες καπνίσματος. Οι διαφορές στις διατροφικές συνήθειες θεωρήθηκαν από νωρίς ως κρίσιμοι παράγοντες στην σοβαρότητα της λοίμωξης λόγω του ρόλου της διατροφής και της σωστής θρέψης στην ανθρώπινη ανοσολογική άμυνα έναντι των ιών και άλλων παθογόνων μικροοργανισμών. Η κακή διατροφή και κατ' επέκταση η κακή θρέψη, οδηγεί στην ανικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να αντιμετωπίσει τυχόν λοιμώξεις. Ο ρόλος της σωστής διατροφής και των μικροθρεπτικών συστατικών στο ανοσοποιητικό σύστημα είναι εξαιρετικά σημαντικός για την άμυνα του οργανισμού και την πιο εύκολη αντιμετώπιση παθογόνων μικροοργανισμών.

Επομένως, σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής αποτέλεσε η διερεύνηση της σημασίας της διατροφής στην ενίσχυση της ανοσίας κατά της νόσου COVID-19 και η αναζήτηση του διατροφικού προτύπου που θα μπορούσε να προφυλάξει από σοβαρή νόσηση των ασθενών που έρχονται σε επαφή με τον SARS-CoV-2 μέσω της διερεύνησης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σε διεθνείς βάσεις δεδομένων όπως είναι η βάση PubMed του NCBI. Επιπρόσθετα, επιχειρήθηκε να διερευνηθεί αν η διατροφή μπορεί να επηρεάσει της βαρύτητα της νόσου και πως μία συμπληρωματική διατροφή ή διατροφικό συμπλήρωμα μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του νοσήματος.

2.2 Υλικό και Μέθοδος

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή είναι μία ποιοτική μελέτη καθώς δεν περιέχει πειραματική διερεύνηση του θέματος, αλλά βασίστηκε αποκλειστικά στην αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας η οποία πραγματεύεται τη σημασία της διατροφής και της διαίτας που ακολουθεί το εκάστοτε άτομο στην αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 και την βοήθεια αυτής στην άμυνα του οργανισμού και στην ανοσοαπόκριση. Η έρευνα επικεντρώθηκε στην αναζήτηση κλινικών δοκιμών, βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων, συστηματικών ανασκοπήσεων, μετα-αναλύσεων και τυχαίων κατευθυνόμενων δοκιμών. Η αναζήτηση των εν λόγω ερευνών έγινε στην πιο ενημερωμένη βάση βιβλιογραφικών δεδομένων, η οποία συνεργάζεται με το μεγαλύτερο μέρος των διεθνών επιστημονικών περιοδικών που κυκλοφορούν και ως αποτέλεσμα περιέχει πληθώρα διαθέσιμης πληροφορίας στο κομμάτι των ιατρο-βιολογικών ερευνών, το PubMed του NCBI. Το PubMed είναι ένας δωρεάν πόρος που

υποστηρίζει την αναζήτηση και την ανάκτηση βιβλιογραφίας βιοϊατρικού και βιοεπιστημονικού περιεχομένου με στόχο τη βελτίωση της υγείας, τόσο σε παγκόσμιο όσο και σε προσωπικό επίπεδο. Η έρευνα των διαθέσιμων μελετών έγινε με την χρήση συγκεκριμένων λέξεων κλειδιά, οι οποίες βοήθησαν στον περιορισμό της διαθέσιμης πληροφορίας και στην πιο εύκολη διερεύνηση του θέματος. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν συνδύασαν την διατροφή και την θρέψη με τη νόσο του COVID-19 και τον ιό SARS-CoV-2, καθώς και την πρόγνωση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, η αναζήτηση έλαβε χώρα με τη χρήση των λέξεων-κλειδιά covid-19, prognosis, nutrition, diet και SARS-CoV-2 και οι συστοιχίες που αναζητήθηκαν ήταν οι εξής: (covid 19) AND prognosis) AND nutrition, (covid-19) AND (nutrition), (covid-19) AND (diet), (SARS-CoV-2) AND (nutrition) και (SARS-CoV-2) AND (diet). Όπως είναι εμφανές χρησιμοποιήθηκε η λέξη «AND» για να συνδέσει τις λέξεις κλειδιά και να απορριφθούν άρθρα που δεν περιέχουν μία από τις παραπάνω λέξεις. Η συγκεκριμένη επιλογή έγινε με σκοπό να περιληφθούν όσο το δυνατόν μεγαλύτερος αριθμός μελετών και να μην αποκλειστούν έρευνες που δυνητικά θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, αλλά και να περιορίσει την εμφάνιση άρθρων μη σχετικών με την θεματολογία. Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού που εφαρμόστηκαν στα διαθέσιμα άρθρα αφορούσαν την γλώσσα και τον οργανισμό διερεύνησης. Η γλώσσα που επιλέχθηκε ήταν η Αγγλική, καθώς ήταν αδύνατο να ενταχθούν άλλες γλώσσες λόγω έλλειψης κατανόησης, ενώ ο οργανισμός που επιλέχθηκε ήταν ο άνθρωπος καθώς αποκλείστηκαν οι δοκιμές σε διαφορετικούς οργανισμούς, λόγω της μη άμεσης σχέσης με το θέμα της εργασίας. Δεν θεωρήθηκε αναγκαίο να μπει περιορισμός στον χρόνο δημοσίευσης των μελετών καθώς παρατηρήθηκε ότι το σύνολο των άρθρων έχει δημοσιευτεί τα τρία τελευταία έτη, επομένως δεν τέθηκε θέμα παλαιότητας των κλινικών δοκιμών που δυνητικά θα μπορούσαν να είχαν τροποποιηθεί ή καταρριφθεί με την πάροδο του χρόνου. Η εμφάνιση μελετών μόνο τα τελευταία χρόνια δικαιολογείται λόγω της έξαρσης του ιού SARS-CoV-2 στα τέλη του 2019, το οποίο πυροδότησε την επιστημονική κοινότητα ως προς την διερεύνηση όλων των πτυχών που αφορούσαν τον SARS-CoV-2 και επομένως και την διερεύνηση της διατροφής ως μορφή άμυνας του οργανισμού ενάντια στον ιό. Στη συνέχεια, οι τίτλοι και οι περιλήψεις των εναπομεινάντων μελετών αξιολογήθηκαν ο καθένας ξεχωριστά με σκοπό να διερευνηθεί η συνάφεια με το θέμα και να αποκλειστούν οι μελέτες που δεν εμπίπτουν στο θέμα της διατριβής. Σε ορισμένα άρθρα, η τελική απόφαση ένταξης ελήφθη μετά τη μελέτη ολόκληρου του άρθρου και την αξιολόγηση της συνάφειας με το θέμα. Πρέπει να τονιστεί ότι δεν συμπεριελήφθησαν άρθρα και μελέτες που αναφέρονταν στον τρόπο με τον οποίο η πανδημία τροποποίησε τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων (επιπτώσεις του εγκλεισμού και της σωματικής αδράνειας), καθώς δεν εμπίπτει στη θεματολογία της παρούσας διατριβής. Όσων αφορά τις κλινικές δοκιμές τέθηκε ένας ακόμα περιορισμός ως προς τον αριθμό των συμμετεχόντων, με ελάχιστο όριο να τίθενται οι δέκα συμμετέχοντες. Αυτός ο περιορισμός χρησιμοποιήθηκε για την αύξηση της εγκυρότητας των

αποτελεσμάτων. Οι μελέτες που θεωρήθηκαν πιο σχετικές με το θέμα αναλύονται στην παρακάτω ενότητα.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο διάστημα μεταξύ των μηνών Νοεμβρίου και Δεκεμβρίου του 2021.

2.3 Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση των συστοιχιών (covid 19) AND prognosis) AND nutrition, (covid-19) AND (nutrition), (covid-19) AND (diet), (SARS-CoV-2) AND (nutrition) και (SARS-CoV-2) AND (diet) στην βάση βιβλιογραφικών δεδομένων PubMed του NCBI βρέθηκαν συνολικά 345 άρθρα τα οποία εμπίπτουν στην άνωθεν αναζήτηση. Πρέπει να τονιστεί ότι από τις παραπάνω αναζητήσεις προέκυψαν άρθρα που εμφανίστηκαν σε όλες τις διαφορετικές αναζητήσεις και επομένως ελήφθησαν μία φορά υπόψη στον παραπάνω αριθμό που παρατίθεται. Οι περιορισμοί της γλώσσας και τους είδους δεν επηρέασαν τον αριθμό των διαθέσιμων μελετών, καθώς όπως είναι εμφανές το πλήθος των άρθρων ήταν γραμμένο στην Αγγλική γλώσσα και αφορούσε το ανθρώπινο είδος. Όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα το σύνολο των άρθρων είχαν δημοσιευτεί τα έτη 2019 (1 άρθρο), το 2020 (171 άρθρα) και το 2021 (215 άρθρα). Στη συνέχεια, μελετήθηκαν τόσο οι τίτλοι όσο και οι περιλήψεις των άρθρων με στόχο να εξεταστεί η συνάφεια με το θέμα της συγκεκριμένης μεταπτυχιακής διατριβής. Από τον τίτλο αποκλείστηκαν συνολικά 175 άρθρα, ενώ με την μελέτη της περίληψης αποκλείστηκαν 49 άρθρα. Στη συνέχεια αξιολογήθηκε το περιεχόμενο του εκάστοτε άρθρου και παρατίθενται παρακάτω 16 από αυτά, καθώς τα υπόλοιπα άρθρα απορρίφθηκαν μετά την ανάγνωση τους ως μη σχετικά με το θέμα.

Η μεσογειακή διατροφή αποτελεί ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε φυτικές τροφές όπως είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά, τα όσπρια, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι και οι ελιές. Χαρακτηρίζεται επίσης από υψηλή έως μέτρια πρόσληψη ψαριών και θαλασσινών, μέτρια κατανάλωση αυγών, πουλερικών και γαλακτοκομικών προϊόντων, χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και γλυκών και μέτρια πρόσληψη αλκοόλ. Αυτός ο διατροφικός συνδυασμός έχει ως αποτέλεσμα υψηλή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών με αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτικά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων διαιτητικών ινών, ακόρεστων λιπαρών, ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, βιταμινών και μετάλλων. Οι Ponzioetal προσπάθησαν να διερευνήσουν τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και των ποσοστών μόλυνσης από τον SARS-COV-2, καθώς και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων σε 1206 επαγγελματίες υγείας με τη χρήση ερωτηματολογίου που παρείχαν μέσω διαδικτυακής αποστολής στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείου του εκάστοτε ατόμου [44]. Στο ερωτηματολόγιο συλλέχθηκαν δημογραφικά δεδομένα και τέθηκαν ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο διαβίωσης, την παρουσία χρόνιων ασθενειών, τη χρόνια χρήση ναρκωτικών, καθώς και το αν οι συμμετέχοντες έχουν μολυνθεί από τον ιό SARS-COV-2 και τον τρόπο αντίδρασης του οργανισμού τους. Το ερωτηματολόγιο αξιολόγησε την ημιποσοτική πρόσληψη διαφορετικών τροφίμων. Όπως

διαπίστωσαν οι ερευνητές, οι ασθενείς με μόλυνση από SARS-COV-2 με συμπτωματική νόσο και πιο σοβαρή λοίμωξη παρουσίασαν σημαντική απόκλιση από τη μεσογειακή διατροφή και ιδίως χαμηλότερη από τη συνιστάμενη κατανάλωση δημητριακών. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν μια πιθανή προστατευτική επίδραση αυτού του είδους διατροφής έναντι της λοίμωξης COVID-19. Ωστόσο, ο σχεδιασμός της μελέτης δεν επέτρεψε τη δημιουργία μιας άμεσης συσχέτισης, καθώς πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τα κοινωνικά πρότυπα, τους πολιτισμικούς παράγοντες, την κυβερνητική αντίδραση στην πανδημία και διαφορές στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης μεταξύ των χωρών μπορεί να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, ήταν εμφανές ότι η κατανάλωση κορεσμένων λιπών ήταν σημαντικά υψηλότερη μεταξύ των ατόμων που ανέφεραν συμπτωματική λοίμωξη από τον ιό SARS-COV-2. Τόσο οι κλινικές όσο και οι προκλινικές μελέτες ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης κορεσμένων λιπών και των δεικτών φλεγμονής και της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Η χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή, μια κοινή πάθηση σε άτομα με παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη, έχει προταθεί για τη διευκόλυνση της καταγίγδας κυτοκινών, η οποία συνδέεται με τη σοβαρότητα της μόλυνσης από τον SARS-COV-2. Τα ακόρεστα λιπαρά μπορούν επίσης να συμβάλλουν στη συστηματική φλεγμονή χαμηλού βαθμού μειώνοντας τον πλούτο της μικροχλωρίδας (μικροβίωμα) του εντέρου.

Οι Edenetal στην μελέτη που διεξήγαγαν διερεύνησαν την επίδραση του δείκτη μάζας σώματος, του γλυκαιμικού ελέγχου και της κατάστασης της βιταμίνης D στα αποτελέσματα ενήλικων ασθενών με COVID-19 που νοσηλεύτηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας [45]. Οι ερευνητές πραγματοποίησαν αναδρομική ανασκόπηση όλων των ασθενών που εισήχθησαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας του Δυτικού Λονδίνου σε διάστημα δύο μηνών και οι οποίοι ήταν θετικοί στην ύπαρξη του ιού SARS-COV-2 στον οργανισμό τους. Τα δεδομένα ελέγχου έδειξαν υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην κατηγορία υπέρβαρων παρά στην κατηγορία των παχύσαρκων. Παρατηρήθηκε υψηλότερη θνησιμότητα για τους παχύσαρκους ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος που κυμαινόταν από 35,0–39,9 kg/m², αλλά συνολικά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα σε όλα τα εύρη του δείκτη μάζας σώματος, συμπεριλαμβανομένης της ομάδας που ανήκει στην κατηγορία των σοβαρά παχύσαρκων, δηλαδή με δείκτη μάζας σώματος >40,0 kg/m², οι οποίοι επέζησαν όλοι. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η παχυσαρκία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας, αλλά δεν αποτελεί απαραίτητα ένας δείκτης για κακή πρόγνωση όταν χρησιμοποιείται μεμονωμένα. Συνολικά, υπήρχε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με διαβήτη τύπου II στην ομάδα που πέθαναν σε σύγκριση με αυτούς που επέζησαν. Κατά μέσο όρο, τα επίπεδα HbA_{1c} ήταν χαμηλότερα σε όσους επέζησαν, αλλά αυτή η διαφορά δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η παθοφυσιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ της COVID-19 και του διαβήτη τύπου II δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ωστόσο, είναι καλά αναγνωρισμένο ότι η ίδια η λοίμωξη προκαλεί μεταβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με δυσμενή κλινική έκβαση. Η νόσος COVID-19 μπορεί να επισπεύσει και να επιδεινώσει οξείες μεταβολικές επιπλοκές που σχετίζονται τόσο με τον

διαβήτη τύπου I όσο και με τον διαβήτη τύπου II. Τα μέσα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα ήταν εντός ενός καλά ελεγχόμενου εύρους και για την ομάδα επιβίωσης και για την ομάδα των μη επιζώντων με συνολικό ποσοστό θνησιμότητας 33%. Τα επίπεδα HbA1c ήταν συνολικά χαμηλότερα στην ομάδα επιβίωσης, αλλά αυτή η συσχέτιση δεν έφτασε επίσης σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Σε μια αναδρομική ανάλυση των ασθενών με διαβήτη τύπου II, η διατήρηση της ενδοοσοκομειακής γλυκαιμικής μεταβλητότητας μεταξύ 3,9-10,0 mmol/L συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και των θανάτων. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να είναι σημαντικός στη νόσο του COVID-19. Επιπρόσθετα, στην μελέτη παρατηρήθηκε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης της βιταμίνης D και του δείκτη μάζας σώματος, αν και αυτή η συσχέτιση δεν έφτασε σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D φαινομενικά σχετιζόταν με αυξημένη θνησιμότητα στην ομάδα, όπου 8 από τους 25 ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D πέθαναν. Αντίθετα, όλοι οι ασθενείς με κατάσταση βιταμίνης D μεγαλύτερη από 50 nmol/L επέζησαν. Τα δεδομένα της μελέτης συμφωνούν με την διεθνή βιβλιογραφία, καθώς πολλαπλές αναλύσεις δεδομένων έχουν εντοπίσει υψηλότερη συχνότητα ανεπάρκειας βιταμίνης D σε ασθενείς με COVID-19 σε σύγκριση με υγιείς πληθυσμούς ελέγχου, ενώ αναδρομικές μετα-αναλύσεις από αμερικανικές και ευρωπαϊκές μελέτες έχουν δείξει ότι η χαμηλή συγκέντρωση της βιταμίνης D σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά εισαγωγής στις μονάδες εντατικής θεραπείας σε ασθενείς με COVID-19.

Την σημασία της βιταμίνης D ως ένα μέσο μετριασμού της μόλυνσης διερεύνησαν επίσης οι Annweileretal [46]. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση της νόσου COVID-19. Στην μελέτη εξετάστηκαν διακόσιοι εξήντα ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των εξήντα πέντε χρόνων, οι οποίοι έπασχαν από COVID-19 και παρουσίαζαν τουλάχιστον έναν επιδεινούμενο παράγοντα κινδύνου τη στιγμή της συμπερίληψης στη μελέτη. Οι συμμετέχοντες είτε έλαβαν σε υψηλές δόσεις χοληκαλσιφερόλης είτε έλαβαν χοληκαλσιφερόλη σε κανονική δόση, ενώ το κύριο μέτρο έκβασης αποτέλεσε η θνησιμότητα από κάθε αιτία εντός 14 ημερών από την έναρξη στην μελέτη. Δευτερεύοντα αποτελέσματα της μελέτης αποτέλεσαν η βελτίωση των ασθενών όσον αφορά τα συμπτώματα που παρουσιάζουν λόγω της νόσησης από COVID-19 και η σύγκριση ασφάλειας μεταξύ των ομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, την ημέρα 14 και την ημέρα 28, σε συνδυασμό με τις συγκεντρώσεις ορού της 25-υδροξυβιταμίνης D, της κρεατινίνης, του ασβεστίου και της λευκοματίνης κατά την έναρξη και την ημέρα επτά. Τα συμπληρώματα βιταμίνης D υψηλής δόσης αποδείχθηκαν ότι μπορούν να αποτελέσουν μια αποτελεσματική, καλά ανεκτή, εύκολη και άμεσα προσβάσιμη θεραπεία για τη νόσο COVID-19. Η μελέτη πρότεινε ένα αυστηρό πρωτόκολλο που πληροί τα καλύτερα πρότυπα κλινικής έρευνας για να παρέχει μια απάντηση σχετικά με την επίδραση στα αποτελέσματα της COVID-19 των συμπληρωμάτων βιταμίνης D υψηλής δόσης, ένα μόριο με πλειοτροπικές ιδιότητες θεωρητικά ικανό να περιορίσει τόσο την

αντιγραφή του ιού όσο και την καταγίδα κυτοκινών, μαζί με την πρόληψη αρκετών συννοσηροτήτων που ευθύνονται για τη θνησιμότητα σε άτομα που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2.

Την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 στη νόσο COVID-19 διερεύνησαν οι Muraietal σε μία πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή [47]. Η μελέτη περιλάμβανε 240 νοσηλεύμενους ασθενείς οι οποίοι νοσούσαν με COVID-19. Οι ασθενείς ήταν μέτρια έως σοβαρά άρρωστοι και τους χορηγήθηκε μια από του στόματος δόση βιταμίνης D3 (n = 120) ή εναλλακτικά τους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (n = 120). Οι ερευνητές εξέτασαν τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, τη θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, τον αριθμό των ασθενών που εισάγονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας, τον αριθμό των ασθενών που χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό και τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τα επίπεδα ορού 25-υδροξυβιταμίνης D, του ολικού ασβεστίου, της κρεατινίνης και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Παρόλα που η βιβλιογραφία τονίζει την θετική επίδραση της βιταμίνης D3 στη νόσο COVID-19, οι ερευνητές δε κατάφεραν να συσχετίσουν την χορήγηση μίας μόνο υψηλής δόση βιταμίνης D3 με τη μείωση τη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και επομένως δεν προτείνεται από τους συγγραφείς της μελέτης η χρήση μίας μεγάλης δόσης βιταμίνης D3 για την θεραπεία της μέτριας και σοβαρής νόσου COVID-19.

Σε μία μελέτη που διεξήχθη από τους Sabicoetal διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα της ημερήσιας χορήγησης 5000 IU έναντι 1000 IU από του στόματος συμπληρώματος βιταμίνης D3 στην αποκατάσταση των συμπτωμάτων και άλλων κλινικών παραμέτρων μεταξύ 69 ενηλίκων ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο COVID-19 [48]. Οι ασθενείς έλαβαν μία φορά την ημέρα για δύο εβδομάδες είτε 5000 IU είτε 1000 IU από του στόματος συμπλήρωμα βιταμίνης D3. Η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D3 για το διάστημα των δύο εβδομάδων οδήγησε σε σημαντική αύξηση στα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό μόνο στην ομάδα που έλαβε το συμπλήρωμα της τάξης των 5000 IU. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένα ημερήσιο συμπλήρωμα βιταμίνης D3 της τάξης των 5000 IU από το στόμα για 2 εβδομάδες μειώνει τον χρόνο ανάρρωσης για τον βήχα και την απώλεια γευστικής αίσθησης σε ασθενείς με υποβέλτιστη κατάσταση βιταμίνης D και ήπια έως μέτρια συμπτώματα της νόσου COVID-19. Επομένως, οι ερευνητές συνέστησαν τη χρήση 5000 IU συμπληρώματος βιταμίνης D3 ως επικουρική θεραπεία για ασθενείς με COVID-19 με υποβέλτιστη κατάσταση βιταμίνης D, ακόμη και για μικρή διάρκεια.

Οι Maghbooli etal διερεύνησαν την σχέση μεταξύ των επιπέδων 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό και της επίδρασης της στα δυσμενή κλινικά αποτελέσματα που προκαλούνται από τον ιό SARS-CoV-2. Επιπρόσθετα, αξιολογήθηκαν και οι παράμετροι της ανοσολογικής λειτουργίας και της θνησιμότητας λόγω μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 μέσω της ανάλυσης των νοσοκομειακών δεδομένων από 235 ασθενείς που είχαν μολυνθεί με COVID-19 [49]. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη ήταν ηλικίας 18 ετών και άνω με συμπτώματα οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος χωρίς άλλη αιτιολογία που να εξηγεί πλήρως την κλινική εικόνα

που παρουσίαζαν. Η διάγνωση υποστηρίχθηκε από τα ευρήματα σάρωσης αξονικής τομογραφίας θώρακα τα οποία ήταν συμβατά με τη νόσο COVID-19 ή με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης πραγματικού χρόνου. Βάση των αποτελεσμάτων υπήρξε σημαντική στατιστική συσχέτιση μεταξύ της επάρκειας βιταμίνης D και της μείωσης της κλινικής βαρύτητας. Τα επίπεδα βιταμίνης D τουλάχιστον 30 ng/mL συσχετίστηκαν με σημαντική μείωση στη σοβαρότητα των κλινικών αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τη λοίμωξη από COVID-19, ενώ τα αποτελέσματά έδειξαν ότι το ποσοστό λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με ανεπάρκεια βιταμίνης D ήταν χαμηλότερο από τους ασθενείς με επάρκεια. Επομένως η βελτίωση της κατάστασης της βιταμίνης D στον γενικό πληθυσμό και ειδικότερα στους νοσηλευόμενους ασθενείς μπορεί να εμφανίσει δυνητικό όφελος στη μείωση της σοβαρότητας των νοσηροτήτων και της θνησιμότητας που σχετίζονται με την απόκτηση της νόσου COVID-19.

Μια παρόμοια μελέτη διεξήγαγαν οι Ünsaletal, οι οποίοι διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης της 25-υδροξυβιταμίνης D του ορού τους τελευταίους έξι μήνες πριν από τη μόλυνση από τη νόσο COVID-19 και των παραμέτρων της ανοσοποιητικής λειτουργίας και των κλινικών αποτελεσμάτων [50]. Για τους πενήντα έξι ασθενείς που διαγνώστηκαν με λοίμωξη από COVID-19 καταγράφηκαν δεδομένα σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά, τις φλεγμονώδεις παραμέτρους και την κατάσταση της βιταμίνης D. Όλοι οι συμμετέχοντες στην μελέτη έπρεπε να διαθέτουν δεδομένα σχετικά με την κατάσταση της 25-υδροξυβιταμίνης D τους τελευταίους έξι μήνες πριν από τη διάγνωση της μόλυνσης από τη νόσο COVID-19. Μια ομάδα με κατάσταση βιταμίνης D μικρότερη από 20 ng/mL παρουσίαζε χαμηλότερο αριθμό λεμφοκυττάρων και χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης τα οποία αποδείχθηκαν ως στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Υψηλότερα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης παρατηρήθηκαν στην ομάδα με έλλειψη βιταμίνης D. Ενώ παρατηρήθηκε ότι η κατάσταση της βιταμίνης D των ασθενών που χρειάστηκαν οξυγονοθεραπεία ήταν χαμηλότερη από αυτούς που δεν χρειάστηκαν οξυγονοθεραπεία, το οποίο όμως δεν οδήγησε σε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Οι μελετητές συμπέραναν ότι οι ασθενείς με λοίμωξη COVID-19 με χαμηλότερη κατάσταση βιταμίνης D είχαν αυξημένους δείκτες φλεγμονής και δυσμενέστερα κλινικά αποτελέσματα από τους ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης D. Βάση της συγκεκριμένης μελέτης, η βιταμίνη D μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με COVID-19 και η χρήση συμπληρωματικής θεραπείας με βιταμίνη D μπορεί να συνιστάται για τη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων έναντι της λοίμωξης COVID-19.

Η άλφα-1-αντιθρυψίνη είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία παράγεται κυρίως από τα ηπατικά κύτταρα και στη συνέχεια εκκρίνεται κυρίως στο πλάσμα. Επίσης, εκκρίνεται σε μικρότερο βαθμό από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα πνευμονικά κυψελιδικά κύτταρα και το εντερικό επιθήλιο. Η ανεπάρκεια της άλφα-1-αντιθρυψίνης είναι μια κληρονομική κατάσταση που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ηπατικών και πνευμονοπαθειών που μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία στη λοίμωξη COVID-19. Εκτός από ορισμένα στοιχεία που αναφέρονται παραπάνω

και δείχνουν το ρόλο της ανεπάρκειας βιταμίνης D στην παθολογία της νόσου COVID-19, έχει αναγνωριστεί ότι υπάρχει βιολογικός δεσμός μεταξύ της άλφα-1-αντιθρυψίνης και της βιταμίνης D. Η δραστική μορφή της βιταμίνης D προκαλεί τα CD4+ T κύτταρα να εκκρίνουν άλφα-1-αντιθρυψίνη και η άλφα-1-αντιθρυψίνη, μέσω άμεσης αλληλεπίδρασης με το συμπλήρωμα C3a, προάγει την έκκριση IL-10, το οποίο σημαίνει ότι η άλφα-1-αντιθρυψίνη είναι απαραίτητη για τη βιταμίνης D για την επαγωγή της έκκρισης IL-10. Επομένως, τα μειωμένα επίπεδα της βιταμίνης D στους ασθενείς με COVID-19 μπορεί να οδηγήσουν σε επίκτητη ανεπάρκεια άλφα-1-αντιθρυψίνης που παρέχει μια κατάσταση με μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου. Κατά συνέπεια, τα άτομα που πάσχουν από COVID-19 με ανεπάρκεια βιταμίνης D μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας [51].

Οι Reisetal επιχείρησαν να διερευνήσουν και αυτοί εάν η συγκέντρωση της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό σχετίζεται με τη διάρκεια νοσηλείας και την πρόγνωση σε νοσηλεύμενους ασθενείς με COVID-19 [52]. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 220 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή λοίμωξη COVID-19. Τα κριτήρια ένταξης αφορούσαν την ηλικία, η οποία έπρεπε να είναι μεγαλύτερη από 18 ετών, την διάγνωση της νόσου COVID-19 με δοκιμή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης για τον SARS-CoV-2 από ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα ή ευρήματα σάρωσης αξονικής τομογραφίας συμβατά με τη νόσο της COVID-19 και επακόλουθη επιβεβαίωση ύπαρξης του ιού και διάγνωση του συνδρόμου γρίπης με κριτήρια νοσηλείας κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, που παρουσιάζεται με αναπνευστικό ρυθμό μεγαλύτερο από 24 αναπνοές/λεπτό, κορεσμό μικρότερο από 93% στον αέρα του δωματίου ή παράγοντες κινδύνου για επιπλοκές, ακολουθούμενη από εργαστηριακή επιβεβαίωση ύπαρξης του ιού SARS-CoV-2. Οι συγκεντρώσεις της 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό ταξινομήθηκαν ως μικρότερες από 10 ng/mL, 10 έως 20 ng/mL, 20 έως 30 ng/mL και μεγαλύτερες από 30 ng/mL. Εξετάστηκε η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν επεμβατικό μηχανικό αερισμό και η θνησιμότητα ανάμεσα στους ασθενείς. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο όταν συγκρίθηκαν οι 4 κατηγορίες μεταξύ τους, παρόλα αυτά οι ασθενείς που εμφάνισαν συγκέντρωση 25-υδροξυβιταμίνης D μικρότερη από 10 ng/mL έδειξαν να παρουσιάζουν μία τάση για μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε σύγκριση με εκείνους με συγκέντρωση 25-υδροξυβιταμίνης D μεγαλύτερη από 10 ng/mL κατά 7 ημέρες. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν την ανάγκη για μηχανικό αερισμό δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των τεσσάρων διαφορετικών κατηγοριών.

Τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να ασκήσουν ευεργετικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα ασθενών με ιογενείς λοιμώξεις. Οι Doaeietal προσπάθησαν να διερευνήσουν την επίδραση των συμπληρωμάτων ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε φλεγμονώδεις και βιοχημικούς δείκτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 σε μία διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη. Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 128 βαρέως πάσχοντες ασθενείς που είχαν μολυνθεί με COVID-19, οι οποίοι κατατάχθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες στις

οποίες είτε χορηγήθηκαν συμπληρώματα ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είτε εικονικό φάρμακο. Μετρήθηκε η γλυκόζη αίματος, το νάτριο, το κάλιο, το άζωτο ουρίας αίματος, η κρεατινίνη, η λευκωματίνη, ο αιματοκρίτης, το ασβέστιο, ο φώσφορος, η μέση αρτηριακή πίεση, ο κορεσμός O₂, το αρτηριακό pH, η μερική πίεση οξυγόνου, η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα, τα διττανθρακικά, η περίσσεια βάσης, τα λευκά αιμοσφαίρια, η κλίμακα κόματος της Γλασκώβης, η αιμοσφαιρίνη, τα αιμοπετάλια και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, τα οποία συλλέχθηκαν κατά την έναρξη και μετά από 14 ημέρες από την παρέμβαση. Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκαν τα συμπληρώματα ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων παρουσίασε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης και υψηλότερα επίπεδα αρτηριακού pH, διττανθρακικά και περίσσεια βάσης και χαμηλότερα επίπεδα αζώτου ουρίας αίματος, κρεατινίνη και κάλιο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου που έλαβε το εικονικό φάρμακο μετά την παρέμβαση. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπολοίπων παραγόντων που εξετάστηκαν ανάμεσα στις ομάδες. Συμπερασματικά, αυτή η τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, κλινική δοκιμή έδειξε ότι η λήψη συμπληρωμάτων ωμέγα-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων παρέχει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στην οξέωση και τη νεφρική λειτουργία και πιθανώς μπορεί να βελτιώσει τα κλινικά αποτελέσματα ασθενών που έχουν μολυνθεί με COVID-19.

Τα άτομα με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα διατρέχουν πάντα αυξημένο κίνδυνο μολυσματικών ασθενειών και η νόσος COVID-19 δεν αποτελεί εξαίρεση σε αυτών τον κανόνα. Αρκετές αναφορές έχουν δείξει ότι η ανεπάρκεια του χαλκού εξασθενεί την ανθρώπινη ανοσοαπόκριση. Ο χαλκός αποτελεί ένα απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό τόσο για τα παθογόνα όσο και για τους ξενιστές κατά τη διάρκεια μίας ιογενούς μόλυνσης. Εμπλέκεται στις λειτουργίες κρίσιμων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα βοηθητικά κύτταρα T, τα B κύτταρα, τα κύτταρα φυσικού φονέα ουδετερόφιλων και τα μακροφάγα. Αυτά τα αιμοσφαίρια εμπλέκονται στη θανάτωση μολυσματικών μικροβίων, στην κυτταρική ανοσία και στην παραγωγή ειδικών αντισωμάτων κατά των παθογόνων. Οι άνθρωποι οι οποίοι παρουσιάζουν έλλειψη χαλκού εμφανίζουν εξαιρετική ευαισθησία σε λοιμώξεις λόγω του μειωμένου αριθμού και λειτουργίας αυτών των αιμοσφαιρίων. Η ανασκόπηση που διεξήχθη από τους Raha et al αναφέρει ότι μια μελέτη με 71 ασθενείς έδειξε ότι όσοι είχαν μολυνθεί τον ιό SARS-CoV-2 παρουσίαζαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στον ορό σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες [53]. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν παρουσίαζαν και μειωμένα επίπεδα χαλκού. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το χαμηλότερο επίπεδο ολικής χοληστερόλης μπορεί να σχετίζεται εν μέρει με τα χαμηλότερα επίπεδα χαλκού στους ενήλικες. Τα νανοσωματίδια οξειδίου του χαλκού και τα ιόντα χαλκού εμπλέκονται στην αναστολή της εισόδου και της αντιγραφής του ιού και στην αποικοδόμηση του mRNA και των πρωτεϊνών καψιδίου που εμπλέκονται στον κύκλο ζωής του ιού. Η ανεπάρκεια χαλκού θα μπορούσε να οδηγήσει σε μειωμένο αριθμό κυττάρων του κυκλοφορικού αίματος με μεγαλύτερη ευαισθησία σε λοίμωξη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας κυρίως. Σε μια μελέτη 11 ανδρών, οι οποίοι ακολουθούσαν μία δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε

χαλκό παρουσίασαν μειωμένη απόκριση πολλαπλασιασμού των λευκών αιμοσφαιρίων τους όταν παρουσιάστηκαν με ανοσοποιητική πρόκληση σε κυτταροκαλλιέργεια. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά για να στηρίξουν την λήψη συμπληρωμάτων χαλκού σχετικά με την ευαισθησία και την έκβαση της COVID-19. Τα διαιτητικά ή θεραπευτικά συμπληρώματα χαλκού μπορεί να επηρεάσουν την ανοσολογική λειτουργία του ξενιστή και τον μεταβολισμό άλλων μικροθρεπτικών συστατικών και να αποτρέψουν τη σοβαρότητα της ιογενούς λοίμωξης. Επομένως, τα συμπληρώματα χαλκού και η διόρθωση των ελλειμμάτων μετάλλων μπορεί να είναι ευεργετική για τους ασθενείς με COVID-19.

Όπως έχει αναφερθεί, πολλά μικροθρεπτικά συστατικά που σχετίζονται με την οξειδοαναγωγή συμβάλλουν σε μια επαρκή ανοσολογική απόκριση, συμπεριλαμβανομένων των βασικών ιχνοστοιχείων ψευδαργύρου και σεληνίου. Το σελήνιο αποτελεί ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο υψηλής σημασίας για την ανθρώπινη υγεία και ιδιαίτερα για μια καλά ισορροπημένη ανοσοαπόκριση. Οι Moghaddametal προσπάθησαν να συσχετίσουν τα επίπεδα του σεληνίου με την έκβαση της νόσου COVID-19 [54]. Στη μελέτη τους έλαβαν μέρος 33 ασθενείς με COVID-19, στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα σεληνίου και τα επίπεδα της σεληνοπρωτεΐνης P στον ορό τους. Η διάγνωση της COVID-19 στους ασθενείς αυτούς βασίστηκε στη θετική ανίχνευση ιικού RNA χρησιμοποιώντας αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με αντίστροφη μεταγραφάση. Οι δύο αυτοί βιοδείκτες έδειξαν την αναμενόμενη ισχυρή συσχέτιση, καθώς οι ασθενείς εμφάνισαν έντονο έλλειμμα σεληνίου και σεληνοπρωτεΐνης P. Τα επίπεδα του σεληνίου ήταν σημαντικά πιο αυξημένα σε δείγματα από επιζώντες ασθενείς με COVID-19 σε σύγκριση με τους μη επιζήσαντες. Επομένως, οι μελετητές συμπέρανα ότι η ανάλυση της κατάστασης του σεληνίου σε ασθενείς με COVID-19 παρέχει διαγνωστικές πληροφορίες για την νόσο COVID-19.

Οι Helleretal στην μελέτη τους επεξεργάστηκαν την υπόθεση ότι οι ασθενείς με COVID-19 χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια ψευδαργύρου και επομένως τα επίπεδα του ψευδαργύρου μπορούν να λειτουργήσουν ως ένας προγνωστικός δείκτης για την έκβαση της νόσου στο εκάστοτε άτομο [55]. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 35 ασθενείς διαγνωσμένοι με COVID-19, στους οποίους μετρήθηκαν τα επίπεδα του ψευδαργύρου και παρείχαν συνολικά 171 δείγματα ορού. Οι συγκεντρώσεις ψευδαργύρου σε δείγματα ασθενών ήταν χαμηλές σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις σε υγιή άτομα. Η πλειοψηφία των δειγμάτων ορού που συλλέχθηκαν σε διαφορετικά χρονικά σημεία από τους μη επιζώντες και σχεδόν τα μισά από τα δείγματα που συλλέχθηκαν από τους επιζώντες ασθενείς ήταν κάτω από το όριο για την ανεπάρκεια ψευδαργύρου, δηλαδή κάτω από 638,7 μg/L. Στη συνέχεια δοκιμάστηκε να εξεταστεί η ταυτόχρονη έλλειψη ψευδαργύρου και σεληνίου και ο μεταφορέας σεληνίου σεληνοπρωτεΐνη P, καθώς τόσο το σελήνιο όσο και ο μεταφορέας σεληνίου λειτουργούν σαν βιοδείκτες κατάστασης των ασθενών που νοσούν από COVID-19. Αυτό το συνδυασμένο έλλειμμα παρατηρήθηκε στο 0,15% των δειγμάτων των υγιών δειγμάτων, στο 19,7% των δειγμάτων που συλλέχθηκαν από τους επιζώντες ασθενείς με COVID-19 και στο 50,0% των δειγμάτων από τους μη επιζώντες ασθενείς.

Ο συνδυασμός των συγκεντρώσεων ψευδαργύρου, σεληνίου και του μεταφορέα σεληνίου στον ορό σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς ως μια νέα σύνθετη παράμετρος του μεταβολισμού των ιχνοστοιχείων παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για την πρόγνωση των ασθενών με COVID-19. Οι συγκεντρώσεις εντός των ορίων αναφοράς υποδεικνύουν υψηλές πιθανότητες επιβίωσης, ενώ σημαντικές ελλείψεις μπορεί να αποτελέσουν λόγοι σοβαρής ανησυχίας και πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συμπληρωματικής προμήθειας. Παρόλα αυτά, το εάν η διόρθωση ενός ισχυρού ελλείμματος ιχνοστοιχείων σε ασθενείς υποστηρίζει την ανάρρωση από τη νόσο COVID-19 παραμένει προς το παρόν άγνωστο.

Ο σίδηρος αποτελεί ένα απαραίτητο ιχνοστοιχείο για όλους σχεδόν τους οργανισμούς και η λεπτή ισορροπία μεταξύ του αμυντικού συστήματος του ξενιστή και του πολλαπλασιασμού του ιού παίζει σημαντικό ρόλο στις λοιμώδεις καταστάσεις. Μετά την εισβολή του ιού, ο γρήγορος πολλαπλασιασμός του θέτει τον σίδηρο στο επίκεντρο ενός ανταγωνισμού μεταξύ των κυττάρων-ξενιστών και του ιού, υποδεικνύοντας ότι η κατάσταση του σιδήρου μπορεί να επηρεάσει τον πολλαπλασιασμό του ιού και τη βλάβη στα κύτταρα ξενιστές. Η ομοιότητα του σιδήρου είναι ζωτικής σημασίας για το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, επειδή η ιδιότητα της απόκτησης και απώλειας ηλεκτρονίων έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ανιόντων υπεροξειδίου και η περιεκτικότητά του στα μακροφάγα ρυθμίζει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Οι Lvetal προσπάθησαν να απεικονίσουν τη συστηματική κατάσταση σιδήρου σε ασθενείς με COVID-19 και να αξιολογήσουν τη συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του μεταβολισμού του σιδήρου και της κακής πρόγνωσης της νόσου COVID-19 [56]. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 158 ασθενείς, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με COVID-19. Από το σύστημα ηλεκτρονικού ιατρικού φακέλου του νοσοκομείου στο οποίο νοσηλεύτηκαν οι ασθενείς ελήφθησαν τα δημογραφικά τους δεδομένα, τα ιατρικά τους αρχεία, τα εργαστηριακά ευρήματα, η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος, οι ενδονοσοκομειακές θεραπείες στις οποίες υποβλήθηκαν και τα κλινικά τους αποτελέσματα. Τα εργαστηριακά ευρήματα περιλάμβαναν πλήρη αιματολογικό έλεγχο, υποομάδες λεμφοκυττάρων, φλεγμονώδεις παράγοντες, κυτοκίνες και βιοδείκτες καρδιακής, ηπατικής και νεφρικής βλάβης. Εντοπίστηκαν 60 σοβαρές περιπτώσεις σε 158 ασθενείς με COVID-19 και αποδείχθηκε ότι όλες οι παράμετροι σιδήρου συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19. Αυτοί οι δείκτες σιδήρου σχετίζονταν επίσης με τον κίνδυνο πηκτικότητας, οξείας καρδιακής βλάβης, οξείας ηπατικής βλάβης και οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με COVID-19. Ασθενείς με χαμηλή κατάσταση σιδήρου πιθανότατα βρίσκονται σε σοβαρή κατάσταση και υποφέρουν από διαδοχικό τραυματισμό πολλαπλών οργάνων κατά τη διάρκεια νόσησης από COVID-19. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι παράμετροι του μεταβολισμού του σιδήρου μπορεί να είναι παράγοντες κινδύνου και κλινικοί βιοδείκτες για την πρόγνωση του COVID-19.

Έχει τονιστεί μέχρι σήμερα ότι οι νοσούντες από COVID-19 παρουσιάζουν ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της εντερικής συμμετοχής. Τα κοινά βακτήρια του εντέρου μπορούν να συμβάλουν στην άμυνα ενάντια σε πιθανά παθογόνα,

προωθώντας ευεργετικές ανοσολογικές αλληλεπιδράσεις. Οι παρεμβάσεις που στοχεύουν το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να έχουν αντικά αποτελέσματα στη μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2, όπως συμβαίνει και σε άλλες μολυσματικές ασθένειες. Τα αναδυόμενα σημάδια δείχνουν μια σύνδεση μεταξύ της λειτουργικότητας του εντέρου και των αποκρίσεων του μικροβιώματος στον SARS-CoV-2. Για παράδειγμα, ορισμένοι ασθενείς με SARS-CoV-2 παρουσιάζουν γαστρεντερολογικά συμπτώματα όπως διάρροια και έμετο. Ο υποδοχέας εισόδου του ιού, το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγιοτενσίνης και η πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου του ιού υπάρχει στα γαστρεντερικά επιθηλιακά κύτταρα και ο ιός SARS-CoV-2 ανιχνεύεται επανειλημμένα σε δείγματα κοπράνων. Η διασταύρωση του εντέρου με τον πνεύμονα έχει επίσης προταθεί ότι συμβάλλει στην παθογένεση της λοίμωξης SARS-CoV-2. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πνευμονική φλεγμονή είναι αρκετά συχνή σε ασθενείς με λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2, η άμεση καταστολή ή η προώθηση της ιογενούς λοίμωξης από το μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο. Στην ανασκόπηση των Huetaal διερευνάται ο ρόλος των προβιοτικών, των πρεβιοτικών και των διατροφικών προσεγγίσεων συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης D στην πρόληψη και στη μείωση της ευαισθησίας στη λοίμωξη που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 [57]. Η ακεραιότητα του μικροβιώματος του εντέρου τείνει να διαταράσσεται σε λοιμώξεις και συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Κακή πρόγνωση στη μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 παρατηρήθηκε σε άτομα με υποκείμενες συννοσηρότητες που είχαν αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου και μειωμένη ποικιλότητα μικροβιώματος του εντέρου. Τα διατροφικά μικρόβια, συμπεριλαμβανομένων των προβιοτικών ή επιλεγμένων πρεβιοτικών, παρουσιάζουν αντικά αποτελέσματα έναντι άλλων μορφών κορονοϊού και θα μπορούσαν να επηρεάσουν θετικά τις ανοσοποιητικές λειτουργίες του ξενιστή κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον ιό SARS-CoV-2. Οι ερευνητές παρουσιάζουν πολυάριθμες μελέτες, οι οποίες διερευνούν το ρόλο των προβιοτικών στην πρόληψη και τη μείωση της ευαισθησίας στη μόλυνση από SARS-CoV-2 σε εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί. Στην ανασκόπηση αναφέρεται επίσης ότι η Διεθνής Επιστημονική Ένωση Προβιοτικών και Πρεβιοτικών τονίζει ότι επιστήμονες και κλινικοί γιατροί παγκοσμίως διερευνούν τη σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και της ευαισθησίας στον COVID-19 και αξιολογούν τον ρόλο διαφόρων στελεχών προβιοτικών στη μείωση του ιικού φορτίου μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Επιστήμονες στο Πανεπιστήμιο της Αμβέρσας του Βελγίου διερευνούν εάν συγκεκριμένα στελέχη γαλακτοβακίλλων στο ρινοφάρυγγα και στο στοματοφάρυγγα θα μπορούσαν ενδεχομένως να μειώσουν την ιική δραστηριότητα μέσω ενός πολυπαραγοντικού τρόπου δράσης, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων ενίσχυσης του φραγμού και αντιφλεγμονώδους δράσης, και να μειώσουν τον κίνδυνο δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων στην COVID-19. Μια προσέγγιση για την ενίσχυση του εντερικού φραγμού και μείωσης των προφλεγμονωδών καταστάσεων αποτελεί η υιοθέτηση μιας διαφοροποιημένης δίαιτας κατά τη διάρκεια της πανδημίας της COVID-19. Η οριοθέτηση των μηχανισμών των προβιοτικών, των πρεβιοτικών και

της διαίτας με την ανοσία κατά του ιού SARS-CoV-2 παρουσιάζουν ευκαιρίες για ανακάλυψη μικροβιακών θεραπευτικών προσεγγίσεων για την πρόληψη και τη θεραπεία της νόσου COVID-19. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δημοσίευσε ένα σύνολο συστάσεων για την προώθηση της μετάβασης από μια δυτικοποιημένη σύγχρονη διατροφή σε μια πιο διαφοροποιημένη διαίτα για την προστασία από τον υποσιτισμό και τις μη μεταδοτικές ασθένειες. Οι διαιτολόγοι στον Καναδά συνιστούν μια υγιεινή διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, πρωτεϊνούχες τροφές και δημητριακά ολικής αλέσεως για την υποστήριξη ενός ισχυρού ανοσοποιητικού συστήματος. Η Ακαδημία Διαιτολογίας και Διατροφής προτείνει μια ποικιλία τροφών για τη λήψη βασικών θρεπτικών συστατικών για την υποστήριξη του ανοσοποιητικού συστήματος. Τέλος, οι ερευνητές τονίζουν ότι είναι σημαντικό να υιοθετηθούν διαφορετικές μεθοδολογίες για τη μελέτη συσχετίσεων μεταξύ των επιδράσεων της διατροφής και του μικροβιώματος και της ευαισθησίας στη μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 και τη σοβαρότητα της νόσου. Μια διεθνής προσέγγιση θα επέτρεπε τη συμπερίληψη πληθυσμών από διαφορετικές τοποθεσίες και διάφορα υπόβαθρα, διατροφικά πρότυπα και περιβαλλοντικές εκθέσεις. Διατροφικές στρατηγικές που στοχεύουν στην αποκατάσταση της καθιερωμένης ωφέλιμης μικροχλωρίδας, η οποία μπορεί πιθανώς να καταστείλει την ιογενή λοίμωξη σε ηλικιωμένους και σε άτομα με υποκείμενα προβλήματα υγείας, μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για τον μετριασμό των ανεπιθύμητων επιπτώσεων που προκαλούνται από τον ιό SARS-CoV-2.

Έχουν εντοπιστεί αρκετοί παράγοντες οι οποίοι επιδεινώνουν την πρόγνωση του νέου κορονοϊού SARS-CoV-2, όπως η παχυσαρκία ή ο διαβήτης. Παρόλα αυτά, ελάχιστα είναι γνωστά για την επίδραση του υποσιτισμού μεταξύ των ατόμων που νοσηλεύονται λόγω της νόσου COVID-19. Η μελέτη που διεξήχθη από τους Nicolauetal είχε ως στόχο να αξιολογήσει εάν η παρουσία υποσιτισμού μεταξύ των ασθενών που εισήχθησαν λόγω της COVID-19 είχε κάποια επίδραση στα κλινικά αποτελέσματα σε σύγκριση με ασθενείς με την ίδια πάθηση αλλά με φυσιολογική θρέψη [58]. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 75 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω της COVID-19. Βάση της μελέτης η παρουσία κακής διατροφικής κατάστασης σχετίζεται με μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, μεγαλύτερη εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας και υψηλότερη θνησιμότητα. Στην πραγματικότητα, ο επιπολασμός του υποσιτισμού μεταξύ των ατόμων που εισάγονται στο νοσοκομείο είναι υψηλός, ιδιαίτερα μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων.

2.4 Συζήτηση

Η νόσος COVID-19 αποτελεί μια σοβαρή απειλή της δημόσιας υγείας παγκόσμια. Αν και, ο ιός SARS-CoV-2 έκανε πρώτη φορά την εμφάνιση του στην Κίνα στα τέλη του 2019, ωστόσο γρήγορα κατάφερε να εξαπλωθεί σε πολλές χώρες στον κόσμο, συμπεριλαμβανομένης ολόκληρης της Ευρώπης, της Αμερικής και της Ασίας. Αυτή η πανδημική ασθένεια προκαλείται από έναν νέο κορονοϊό, του SARS-Cov-2. Η νόσος COVID-19 παρουσιάζει εξαιρετικά σημαντικά κλινικά χαρακτηριστικά όπως υψηλά ποσοστά μετάδοσης, ήπια έως μέτρια κλινική εκδήλωση, με τις πιο

σοβαρές ανωμαλίες να παρατηρούνται κυρίως στους ηλικιωμένους ή στα άτομα με έντονες συννοσηρότητες. Ήπια συμπτώματα εμφανίζονται περίπου στο 80% των περιπτώσεων, αλλά το 15% των ασθενών εμφανίζει σοβαρή νόσο και το υπόλοιπο 5% αναπτύσσει μια κρίσιμη ασθένεια με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων. Έως και το 20% των ασθενών χρειάζονται παρατεταμένη παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας, με τις λειτουργικές συνέπειες που αυτό συνεπάγεται. Οι πιο συχνές συνέπειες αποτελούν την επιβάρυνση των νοσοκομείων και του συστήματος υγείας με αποτέλεσμα να μην έχει τη δυνατότητα να περιθάλπει το σύνολο των ασθενών που νοσούν ταυτόχρονα. Οι παράγοντες κινδύνου για μολυσματικές ασθένειες εξαρτώνται από τον ξενιστή, το παθογόνο και το περιβάλλον. Διάφοροι παράγοντες που σχετίζονται με τη σοβαρότητα και τη χειρότερη πρόγνωση στην COVID-19 έχουν περιγραφεί. Περιλαμβάνουν την ηλικία, την παρουσία χρόνιων ασθενειών όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση, η παχυσαρκία και οι ασθένειες του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η διατροφική κατάσταση δυνητικά μπορεί να παρουσιάζει σημαντικό αντίκτυπο στη γενική υγεία ενός ατόμου, τη μείωση των προϋπάρχοντων ασθενειών και τη μείωση της ευαισθησίας στην ανάπτυξη λοιμώξεων. Η διατροφική κατάσταση επηρεάζει τις μολυσματικές ασθένειες μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Μεταξύ άλλων, το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία συμβάλλουν στην υπερπαραγωγή της προφλεγμονώδους IL-6 και μειώνουν την κυτταροτοξικότητα των φυσικών φονικών κυττάρων. Ο υποσιτισμός σχετίζεται επίσης με τη μείωση των αποθεμάτων πρωτεΐνης και τείνει να επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα. Τόσο η παχυσαρκία όσο και ο υποσιτισμός έχουν αντίκτυπο στην έκβαση της νόσου COVID-19. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα τονίζουν ότι τα διατροφικά πρότυπα και τα μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά μπορούν να επηρεάσουν την ανοσολογική λειτουργία. Η διατήρηση της διατροφικής κατάστασης αποτελεί πρωτεύον στοιχείο, καθώς η μάχη κατά της COVID-19 πιθανότατα θα διαρκέσει περισσότερο από όσο αναμενόταν αρχικά. Ως εκ τούτου, προκειμένου να αποτραπεί η ανάπτυξη ή η επιδείνωση των προϋπάρχοντων ασθενειών, τα οποία επί του παρόντος αποτελούν σημαντικό βάρος για τα παγκόσμια συστήματα υγείας, και για να διατηρηθεί ένα υγιές ανοσοποιητικό σύστημα, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη διατήρηση μιας υγιεινής διατροφής.

Τα μικροθρεπτικά συστατικά είναι διαιτητικά συστατικά που μπορούν να συμβάλουν ουσιαστικά σε ένα ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα. Βασικά μικροθρεπτικά συστατικά όπως οι βιταμίνες A, D, E, C, B6, B12, το φυλλικό οξύ και ιχνοστοιχεία όπως ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το σελήνιο, τα οποία διατίθενται σε μια ποικιλία από φρέσκα ζωικά και φυτικά τρόφιμα, βοηθούν την ικανότητα του σώματος να πολεμήσει λοιμώξεις όπως είναι ο ιός SARS-CoV-2. Η υγεία και η επιβίωση εξαρτώνται ολόενα και περισσότερο από τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Μηχανικά, μια ταχεία έμφυτη ανοσοαπόκριση συμβαίνει μέσω των φαγοκυττάρων όταν ένας παθογόνος παράγοντας επιτίθεται στο ζωντανό σύστημα, αλλά μια προσαρμοστική

ανοσοαπόκριση προσδιορίζει πιο συγκεκριμένα το παθογόνο που εισβάλλει μέσα στον οργανισμό. Βασικά, αυτές οι ανοσολογικές αποκρίσεις ελέγχονται και συντονίζονται από τα T κύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και ταξινομούνται ως κυτταροτοξικά T κύτταρα και βοηθητικά κύτταρα T. Τα κυτταροτοξικά T κύτταρα σκοτώνουν μολυσμένα, κατεστραμμένα κύτταρα και τα βοηθητικά κύτταρα T, Th1 και Th2, εμπλέκονται σε αντικές και κυτταρικές ανοσολογικές καθώς και χημικές και αντιπαρασιτικές απαντήσεις. Ένα ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα εξασφαλίζει την άμυνα του ξενιστή έναντι παθογόνων μικροοργανισμών και η ισορροπημένη διατροφή ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα για να παρέχει τη βέλτιστη άμυνα έναντι μολυσματικών παραγόντων όπως είναι και ο ιός SARS-CoV-2.

Οι τροφές που έχουν συνδεθεί με την άμυνα του οργανισμού αναφέρονται πιο εκτεταμένα παρακάτω.

Τα ψάρια και τα έλαια ψαριών έχουν συσχετιστεί με διάφορα οφέλη για την υγεία έναντι της αντιμετώπισης των λοιμώξεων. Τα ωμέγα-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, δηλαδή το εικοσαπεντανοϊκό οξύ και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ έχουν αποδειχθεί ότι έχουν αντιφλεγμονώδη δράση μέσω πολλών κυτταρικών μηχανισμών. Ωστόσο, παρά τις πιθανές θετικές επιδράσεις, υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σε σχέση με την κατανάλωση ψαριού για ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις. Το εικοσαπεντανοϊκό οξύ και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ μπορούν να λειτουργήσουν ως υποστρώματα για τη σύνθεση εξειδικευμένων λιπιδικών διαμεσολαβητών, όπως μαρεσίνες, ρεσλεβίνες και πρωτεΐνες που μπορεί να μειώσουν την αντιγραφή της γρίπης [59].

Η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών έχει διερευνηθεί για τα πιθανά οφέλη σε σχέση με τις αναπνευστικές και φλεγμονώδεις καταστάσεις λόγω του θρεπτικού τους προφίλ που αποτελείται από αντιοξειδωτικά, βιταμίνες, μέταλλα και φυτοχημικά που περιλαμβάνουν φαινολικές ενώσεις που μπορούν να ασκήσουν αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Παρόλα αυτά, πρέπει να τονιστεί ότι η υπερβολική πρόσληψη μπορεί επίσης να εκτοπίσει άλλα πολύτιμα τρόφιμα και ενδεχομένως να οδηγήσει σε θρεπτικές ανεπάρκειες ορισμένων βιταμινών ή μετάλλων που δεν βρίσκονται σε αυτά τα τρόφιμα.

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι το κύριο υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό στα συστήματα θηλαστικών, μέσα στα οποία λειτουργεί σε συνέργεια με τη βιταμίνη E, το κύριο λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό. Η κατανάλωση της έχει συνδεθεί με την πρόληψη και την θεραπεία του κοινού κρυολογήματος και της γρίπης. Η λήψη βιταμίνης C μπορεί να γίνει μέσω διαιτητικών πηγών όπως εσπεριδοειδών, μούρων, φυλλώδη χόρτα, ντομάτες και διάφορα άλλα φρούτα και λαχανικά, αλλά και μέσα από συμπληρώματα διατροφής. Επί του παρόντος, η συνιστώμενη ημερήσια δόση βιταμίνης C για τους υγιείς ενήλικες σύμφωνα με τον δείκτη αναφοράς διατροφής του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών είναι 75-90 mg/ημέρα. Η λήψη βιταμίνης C επηρεάζει σημαντικά την επιγενετική ρύθμιση και τη σηματοδότηση των κυττάρων. Εμπλέκεται στη φαγοκυττάρωση, την παραγωγή αντισωμάτων, την ανάπτυξη και τη λειτουργία των ανοσοκυττάρων και τη μετάβαση των λευκοκυττάρων στα σημεία μόλυνσης. Υπάρχουν επίσης

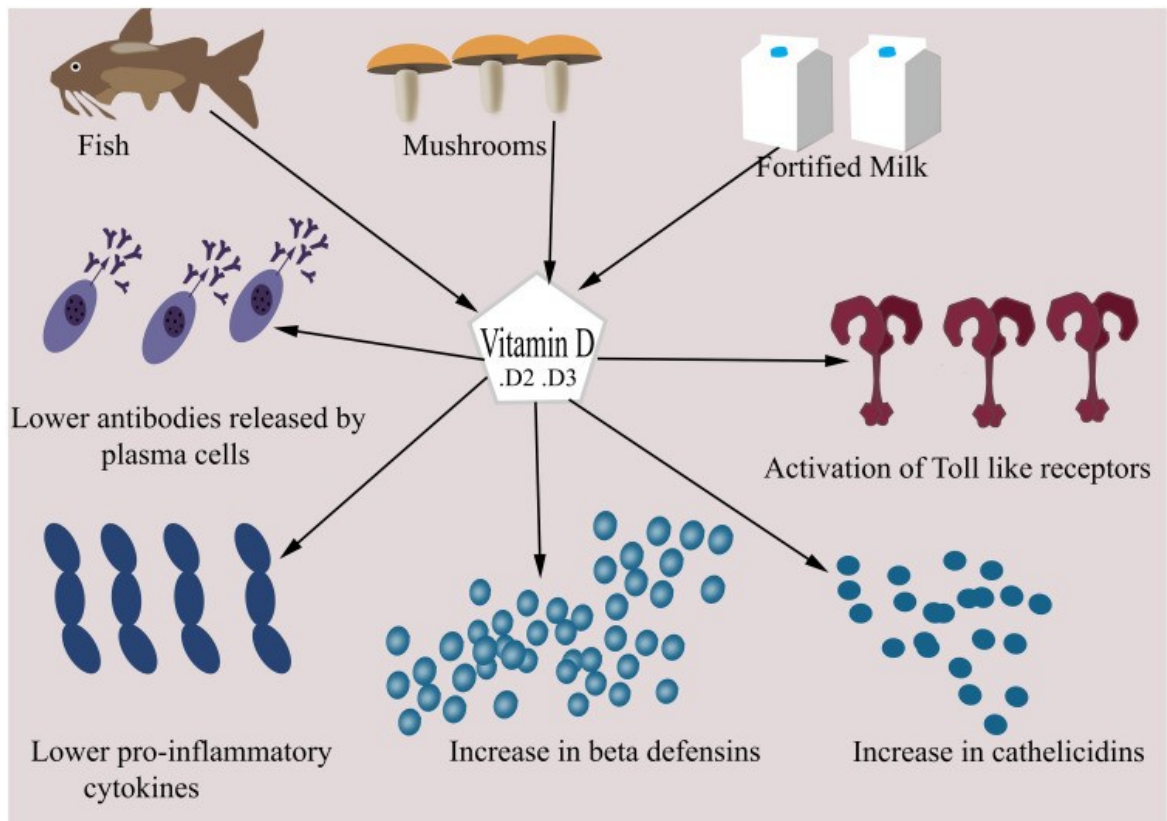
στοιχεία για το ρόλο της βιταμίνης C ως αδύναμου αντισταμινικού παράγοντα για τη μείωση των συμπτωμάτων της βουλωμένης μύτης και των πρησμένων κόλπων. Ο ρόλος της βιταμίνης C σε λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος έχει περιγραφεί σε πολυάριθμες μελέτες. Είναι επίσης αποδεδειγμένο ότι μειώνει τη διάρκεια και τη σοβαρότητα του κοινού κρυολογήματος σε ενήλικες και παιδιά. Τα συμπληρώματα βιταμίνης C μειώνουν τον χρόνο ανάρρωσης κατά 8% στους ενήλικες και κατά 14% στα παιδιά [60]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνης C σχετίζεται με μειωμένη συχνότητα πνευμονίας και λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και προσφέρει επίσης προστασία από τη μόλυνση από τον κορονοϊό ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα. Παρόλα αυτά, λόγω έλλειψης στοιχείων για την COVID-19, υπάρχουν περιορισμένες συστάσεις για την πρόσληψη βιταμίνης C. Η βιταμίνη C έχει υποδειχθεί ότι λειτουργεί στην πρόληψη και τη θεραπεία των ιογενών λοιμώξεων μέσω ενός αριθμού κυρίως έμμεσων μηχανισμών. Όσον αφορά την πρόληψη, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η βιταμίνη C εμπλέκεται στη δομή και τη λειτουργία του ρινικού και γαστρικού βλεννογόνου. Η βιταμίνη C είναι επίσης απαραίτητη για τη διατήρηση της ακεραιότητας του εξωτερικού και εσωτερικού επιθηλίου. Μαζί, αυτές οι δύο συνεισφορές αντιπροσωπεύουν έναν σημαντικό ρόλο σε ζωτικούς βιοφυσικούς και χημικούς φραγμούς έναντι των ιογενών λοιμώξεων, ιδιαίτερα εκείνων που μεταφέρονται από τον αέρα και σχετίζονται με αναπνευστικές παθολογίες [61]. Επίσης, όπως αναφέρθηκε η βιταμίνη C έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την ανάπτυξη πνευμονίας που προκαλείται από ιούς, μια πιθανή και πιθανώς θανατηφόρα δευτεροπαθή παθολογική επιπλοκή της COVID-19.

Στη βιταμίνη D έχει δώσει μεγάλη προσοχή τα τελευταία χρόνια και έχει καθιερωθεί ως ο βασικός παράγοντας στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D συνδέεται σημαντικά με τον κίνδυνο ιογενούς λοίμωξης. Η βιταμίνη D συσχετίζεται με διάφορες αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις ασθένειες και έχει την ικανότητα να προάγει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα, τα οποία καταστρέφουν τους παράγοντες εισβολής. Ο σχηματισμός ειδικών αντιμικροβιακών πρωτεϊνών ρυθμίζεται από ορισμένους μεταβολίτες της βιταμίνης D και αυτές οι αντιμικροβιακές πρωτεΐνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην καταπολέμηση λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονικών λοιμώξεων, καταστρέφοντας παθογόνους παράγοντες [62]. Η βιταμίνη D αναφέρεται συχνά ως η βιταμίνη του ήλιου. Όντας λιποδιαλυτή, η βιταμίνη D είναι φυσικά πιο άφθονη στο κρέας, ιδιαίτερα στο κρέας του ήπατος και των νεφρών. Τα γαλακτοκομικά, ιδιαίτερα οι πλήρεις λιπαρές ποικιλίες αντιπροσωπεύουν επίσης μια σημαντική πηγή πρόσληψης, όπως και τα αυγά. Η βιταμίνη D στη βιολογικά ενεργή μορφή της ουσιαστικά δεν απαντάται στα λαχανικά. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση της βιταμίνης D για υγιείς ενήλικες σύμφωνα με τον δείκτη αναφοράς διατροφής του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών είναι 15-20 μg/d. Όσον αφορά τη θεραπεία των ιογενών λοιμώξεων, είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η κατάσταση της βιταμίνης D συνδέεται σταθερά με ιούς που σχετίζονται με το αναπνευστικό σύστημα και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την απελευθέρωση των ρινοϊών.

Έχει άμεση αντικική δράση, που σχετίζεται με λοιμώξεις του αναπνευστικού και αυξάνει την αντικική λειτουργία των βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων. Ενώ είναι αξιοσημείωτο ότι η βιταμίνη D έχει αποδειχθεί ότι έχει σχετικά πιο σημαντικές ανασταλτικές αντικικές επιδράσεις έναντι των ιών με κάλυψη όπως ο κορονοϊός. Η βιταμίνη D μπορεί να δράσει μέσω διαφόρων μηχανισμών για να μειώσει τον κίνδυνο αναπνευστικών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας. Υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ της βιταμίνης D, της μόλυνσης και του ανοσοποιητικού συστήματος. Για να βοηθήσει στη ρύθμιση της έμφυτης ανοσίας, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D παράγεται σε μακροφάγα ως απόκριση στη διέγερση υποδοχέων που μοιάζουν με διόδια από τη δέσμευση ενός μολυσματικού παράγοντα. Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D δεσμεύεται στα μακροφάγα με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής αντιμικροβιακών πεπτιδίων. Σε μονοπάτια επίκτητης ανοσίας, η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D έχει πιο διαμορφωτική δράση. Η 1,25-διυδροξυβιταμίνη D αναστέλλει την ενεργοποίηση των Β-κυττάρων και τη σύνθεση ανοσοσφαιρίνης. Αυτή η ορμόνη προάγει επίσης τα κύτταρα Treg, τα οποία είναι υπεύθυνα για την αντιμολυσματική δράση επάγοντας την παραγωγή IL-10. Αυτό οδηγεί σε καταστολή των κυττάρων Th1 και Th17 και της παραγωγής IFN γ , IL-17, IL-6, IL-23 και IL-2 και καθιστά τα κύτταρα Th2 κυρίαρχα. Τα κύτταρα Th2 περιορίζουν τις φλεγμονώδεις διεργασίες αναστέλλοντας τις κυτοκίνες που προκαλούνται από κύτταρα Th1 και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου α . Αξίζει να σημειωθεί ότι η ενεργή μορφή της βιταμίνης D ρυθμίζει τα αμετάβλητα φυσικά φονικά T κύτταρα που είναι ρυθμιστικά κύτταρα για τη σύνδεση του έμφυτου και προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος. Όπως αναφέρθηκε, η βιταμίνη D συντίθεται φυσικά από το δέρμα κατά την καλοκαιρινή έκθεση στην ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία Β. Η υποβιταμίνωση D στους ανθρώπους είναι επομένως πιο συχνή το χειμώνα από τον Οκτώβριο έως τον Μάρτιο στα βόρεια γεωγραφικά πλάτη [63], που αντιστοιχεί ακριβώς στα γεωγραφικά πλάτη όπου παρατηρήθηκαν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας της COVID-19 τους πρώτους χειμερινούς μήνες του 2020. Στο παρελθόν, οι κορονοϊοί και οι ιοί της γρίπης παρουσίασαν πολύ έντονη εποχικότητα, με προτιμώμενες τις χειμερινές εμφανίσεις στο βόρειο ημισφαίριο. Μια συσχέτιση μεταξύ αυξημένης συχνότητας εμφάνισης της COVID-19 και ανεπαρκών συγκεντρώσεων βιταμίνης D σε ασθενείς υποστηρίχθηκε στην Κίνα, καθώς οι μεσήλικες και οι ηλικιωμένοι που προσβλήθηκαν πρόσφατα από την COVID-19 είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D [64]. Πρόσφατη έρευνα έχει υποδείξει ότι η αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης D μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και της νόσου COVID-19. Η ίδια η βιταμίνη D μπορεί να εμφανίσει αντικικές επιδράσεις παρεμβαίνοντας στην αντιγραφή του ιού και μέσω των ανοσορρυθμιστικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της. Ως αποτέλεσμα, υποτίθεται ότι η αυξημένη βιταμίνη D μπορεί να προσφέρει οφέλη έναντι της μόλυνσης από τον ιό SARS-CoV-2. Η βιταμίνη D με τη δέσμευση στα στοιχεία απόκρισης της βιταμίνης D που βρίσκονται στην περιοχή του προαγωγέα διαφόρων γονιδίων, η έκφραση των οποίων είτε ενεργοποιείται είτε καταστέλλεται, μπορεί να αποτρέψει τις ανεπιθύμητες εκβάσεις της COVID-19 ρυθμίζοντας (i) το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, (ii) την έμφυτη και προσαρμοστική κυτταρική ανοσία, (iii) τους

φυσικούς φραγμούς και (iv) την αδυναμία και τις συννοσηρότητες του ξενιστή. Πρώτον, η βιταμίνη D μειώνει την πνευμονική διαπερατότητα σε ζωικά μοντέλα του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και την έκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης. Αυτή η δράση είναι ζωτικής σημασίας αφού ο ιός SARS-CoV-2 φαίνεται να χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης ως υποδοχέα για τη μόλυνση των κυττάρων-ξενιστών και μειώνει την έκφραση του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης. Δεύτερον, πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τις αντικές επιδράσεις της βιταμίνης D, η οποία δρα είτε με επαγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων με άμεση αντική δράση έναντι ιών με περίβλημα και χωρίς περίβλημα είτε με ανοσορρυθμιστικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Αυτά είναι δυναμικά σημαντικά κατά τη διάρκεια νόσησης από την COVID-19 για τον περιορισμό της καταγίδας κυτοκινών που παράγεται. Η βιταμίνη D μπορεί να αποτρέψει το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας μειώνοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών Th1, όπως ο TNFα και η ιντερφερόνη γ. Αυξάνει επίσης την έκφραση των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μακροφάγα. Τρίτον, η βιταμίνη D σταθεροποιεί τους φυσικούς φραγμούς. Αυτοί οι φραγμοί αποτελούνται από στενά συνδεδεμένα κύτταρα για την πρόληψη εξωτερικών παραγόντων, όπως οι ιοί, από το να φτάσουν σε ιστούς που είναι επιρρεπείς σε μόλυνση. Αν και οι ιοί μεταβάλλουν την ακεραιότητα της κυτταρικής διασταύρωσης, η βιταμίνη D συμβάλλει στη διατήρηση λειτουργικών σφιχτών συνδέσεων μέσω της E-καντερίνης. Τέταρτον, η βιβλιογραφία την τελευταία δεκαετία σχετικά με τις μη σκελετικές επιδράσεις της βιταμίνης D έχει επανειλημμένα αναφέρει ότι η υποβιταμίνωση D συνοδεύεται από διάφορες συννοσηρότητες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, οι χρόνιες καρδιαγγειακές και αναπνευστικές παθήσεις και ο καρκίνος, όλες οι παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της COVID-19 και θανάτου.

Ο χαλκός αποτελεί ένα βασικό ιχνοστοιχείο και περιέχεται σε συγκεκριμένες ομάδες τροφίμων όπως είναι τα εντόσθια και οι ξηροί καρποί και, σε μικρότερο βαθμό, στα δημητριακά και τα φρούτα. Επί του παρόντος, η συνιστώμενη ημερήσια δόση χαλκού για υγιείς ενήλικες σύμφωνα με τον δείκτη αναφοράς διατροφής του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών είναι 900 μg/ημέρα. Η ανεπάρκεια του χαλκού έχει συσχετιστεί με αλλοιωμένες ανοσοαποκρίσεις και αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων. Ωστόσο, τα υψηλά επίπεδα χαλκού στον ορό έχουν συσχετιστεί με δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία του αναπνευστικού συστήματος στους ανθρώπους. Ενώ δεν έχει καθοριστεί μία συνιστώμενη δόση χαλκού κατά της COVID-19, μια πρόσληψη της τάξης του 7,8 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες και μεταβάλλει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού, αν και δεν είναι σαφές εάν αυτές οι αλλαγές είναι ευεργετικές [65].



Εικόνα 7: Ο ρόλος της βιταμίνης D στον COVID-19 [66].

Ο ψευδάργυρος είναι ένα ιχνοστοιχείο της διατροφής, το οποίο είναι κρίσιμο για την ανάπτυξη των κυττάρων του ανοσοποιητικού και ένας σημαντικός συμπαράγοντας για πολλά ένζυμα [67]. Η ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να συμβάλει σε ελαττωματική κυτταρική ανοσία και σε αυξημένη ευαισθησία σε διάφορες λοιμώξεις του ανοσοποιητικού. Οι διάφορες τροφές που περιέχουν ψευδάργυρο είναι το κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα όσπρια. Επί του παρόντος, η συνιστώμενη ημερήσια δόση ψευδαργύρου για υγιείς ενήλικες σύμφωνα με τον δείκτη αναφοράς διατροφής του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών είναι 8–11 mg/ημέρα. Παρόλα αυτά, η πλειονότητα των μελετών που εξετάζουν την σχέση του ψευδαργύρου με την ανοσία δεν επικεντρώνονται στην λήψη αυτού του μικροθρεπτικού από την τροφή, αλλά στη λήψη μέσω συμπληρωμάτων διατροφής. Επομένως, δεν είναι σαφές από διατροφικές μελέτες με υψηλή περιεκτικότητα σε ψευδάργυρο εάν η αυξημένη πρόσληψη ψευδαργύρου μπορεί να προστατεύσει από τις επιπτώσεις των ιογενών λοιμώξεων. Ορισμένες μελέτες έχουν βρει ότι οι παστίλιες ψευδαργύρου μπορεί να μειώσουν τη διάρκεια του κρυολογήματος κατά περίπου μία ημέρα και μπορεί να μειώσουν τον αριθμό των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού στα παιδιά. Σίγουρα έχει προταθεί ότι η αύξηση της πρόσληψης ψευδαργύρου μπορεί να είναι χρήσιμη κατά των λοιμώξεων COVID-19 μειώνοντας την αναπαραγωγή του ιού και μειώνοντας τις επιπτώσεις των συμπτωμάτων του γαστρεντερικού και του κατώτερου αναπνευστικού. Ο ψευδάργυρος υποστηρίζει τη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την κανονική λειτουργία

των T-κυττάρων και προάγει τη φαγοκυτταρική δραστηριότητα και την ικανότητα των μονοκυττάρων και υποστηρίζει την ανοσολογική απόκριση και την παραγωγή κυτοκίνης των μακροφάγων. Τα σταθερά ελλείμματα που παρατηρήθηκαν τόσο για τον ψευδάργυρο όσο και για το σελήνιο σε δείγματα από νεοεισαχθέντες ασθενείς με COVID-19 δείχνουν μια παρεμποδιστική και ισχυρή διαταρακτική δράση του ιού στις βασικές μεταβολικές οδούς για αυτά τα δύο βασικά ιχνοστοιχεία. Αυτό το εύρημα μπορεί να σχετίζεται με το αλληλεπικαλυπτόμενο σύνολο παραγόντων κινδύνου που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ανεπάρκεια ψευδαργύρου και σεληνίου, αντίστοιχα,. Αντίστροφα, ένα έλλειμμα ψευδαργύρου ή σεληνίου είναι γνωστό ότι επηρεάζει αρνητικά το ανοσοποιητικό σύστημα και την επαρκή ανοσοαπόκριση.

Η θεραπεία της εντερικής δυσβίωσης που περιλαμβάνει επαρκή πρόσληψη πρεβιοτικών διαιτητικών ινών και προβιοτικών θα μπορούσε να αποδειχθεί εξαιρετικά χρήσιμο εργαλείο για την ανοσορύθμιση, τόσο σε ασθενείς με COVID-19 όσο και προληπτικά σε άτομα χωρίς ιστορικό λοίμωξης. Μια ισορροπημένη διατροφή που εφαρμόζεται την κατάλληλη στιγμή αποτελεί ένα ισχυρό εργαλείο υποστήριξης του σώματος του ασθενούς. Η χρήση μιας θεραπείας με προβιοτικά και πρεβιοτικά σε ασθενείς με διάρροια φαίνεται να είναι μια ευεργετική συμπληρωματική θεραπεία. Η χρήση συγκεκριμένων προβιοτικών που καταδεικνύουν δυνατότητες μείωσης της ιικής παθογένειας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων που προκαλούνται από τον ιό SARS-CoV-2 μπορεί να παρέχει σημαντική υποστήριξη στους ασθενείς. Τα προβιοτικά έχει αποδειχθεί ότι διαμορφώνουν υποσύνολα T κυττάρων, διεγείρουν την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων από τα κύτταρα Paneth και κατευθύνουν τη διαφοροποίηση των κυττάρων Th17 στη λεπτή εντερική οδό. Εργαστηριακές μελέτες έχουν αναφέρει ότι ορισμένα προβιοτικά έχουν αντικαταστάσιμα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων και άλλων μορφών κορονοϊού [68]. Επιπρόσθετα, τα προβιοτικά διαθέτουν την δυνατότητα να αλληλοεπιδρούν με το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγιωτενσίνης, τον υποδοχέα εισόδου ξενιστή του ιού SARS-CoV-2. Τα πρεβιοτικά παίζουν ευρέως αναγνωρισμένο ρόλο στη ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας. Τα πρεβιοτικά είναι ειδικές ίνες με συστατικά επιλεκτικής ζύμωσης που χρειάζονται τα μικρόβια του εντέρου. Διεγείρουν επιλεκτικά την ευνοϊκή ανάπτυξη και ενισχύουν τις δραστηριότητες των αυτόχθονων προβιοτικών βακτηρίων. Οι πρεβιοτικές θεραπείες έχει αποδειχθεί ότι σχετίζονται με βελτίωση σε ασθένειες που σχετίζονται με το έντερο, όπως δυσκοιλιότητα, διάρροια, καθώς και μη εντερικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης των κινδύνων οστεοπόρωσης, αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου που σχετίζεται με τη δυσλιπιδαιμία, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την παχυσαρκία και πιθανώς τον διαβήτη τύπου 2. Ορισμένες δημοσιευμένες μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση γαλακτανών και φρουκτανών σε βρεφικά παρασκευάσματα για τη μείωση των λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού.

2.5 Συμπεράσματα

Η πανδημία της COVID-19 αποτελεί μία σημαντική απειλή για την ανθρώπινη ζωή παγκοσμίως. Καθώς η πανδημία συνεχώς εξαπλώνεται και ο αριθμός των ασθενών που βρίσκονται στις μονάδες εντατικής θεραπείας μεγαλώνει, όλες οι πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις ή παρεμβάσεις μετριασμού και στρατηγικές πρόληψης που δύναται να μειώσουν τη συχνότητα ή τη σοβαρότητα της μόλυνσης είναι ζωτικής σημασίας. Σε αυτήν την βιβλιογραφική ανασκόπηση, διερευνήθηκε ο πιθανός ρόλος της διατροφικής κατάστασης ενός ατόμου και των θρεπτικών συστατικών και των τροφίμων που μπορεί να έχουν αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα, τα οποία θα μπορούσαν να λειτουργήσουν προληπτικά και προστατευτικά έναντι της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2. Θρεπτικά συστατικά όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη D και ο ψευδάργυρος μπορεί να υπόσχονται τη πρόληψη και την βελτίωση της συμπτωματολογίας του COVID-19. Θρεπτικά συστατικά με αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες μπορεί να αποτρέψουν ή να μετριάσουν τις φλεγμονώδεις και αγγειακές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την COVID-19. Πράγματι, η τήρηση υγιεινών διατροφικών προτύπων και η αποφυγή ανθυγιεινών διατροφικών προτύπων, όπως η μεσογειακή και η δυτική δίαιτα, αντίστοιχα, μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα κατά των λοιμώξεων, αλλά απαιτεί πολύ περισσότερη έρευνα. Σαν κύριο συμπέρασμα της παρούσας έρευνας αποτέλεσε η σημασία της διατήρησης μία σχετικά υγιεινής διατροφής πλούσια σε βιταμίνες και θρεπτικά συστατικά. Δεύτερον, αξίζει να τονιστεί η υψηλή σημασία της λήψης της βιταμίνης D είτε μέσω τροφικής πρόσληψης είτε μέσω συμπληρωμάτων διατροφής καθώς μπορεί να δράσει προστατευτικά έναντι της COVID-19, αλλά μπορεί να μειώσει και τη σοβαρότητα της συμπτωματολογίας της COVID-19. Τέλος, απαιτείται σίγουρα περαιτέρω έρευνα και ανασκόπηση των θεμάτων που συζητούνται σε αυτή τη μελέτη καθώς η έρευνα εξελίσσεται κατά τη διάρκεια της πανδημίας για να διακρίνει τις αποτελεσματικές και αναποτελεσματικές στρατηγικές που εφαρμόζονται παγκοσμίως.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet*. 2020;395:497-506.
2. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England J Med*. 2003;348:1967-1976.
3. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281–292.
4. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:729-734.
5. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372.
6. Sun J, He WT, Wang L, et al. COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med*. 2020;26:483-495.
7. Phan MVT, Ngo Tri T, Hong Anh P, et al. Identification and characterization of Coronaviridae genomes from Vietnamese bats and rats based on conserved protein domains. *Virus Evol*. 2018 15;4:vey035.
8. Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog*. 2017;13:e1006698.
9. Lan L, Xu D, Ye G, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1502-1503.
10. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, et al. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395:931-934.
11. Song HD, Tu CC, Zhang GW, et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:2430-2435.
12. Cohen J. New SARS-like virus in China triggers alarm. *Science*. 2019; 6475: 234–235.
13. Woo PC. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus *Deltacoronavirus* supports bat coronaviruses as the gene source of *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus* and avian coronaviruses as the gene source of *Gammacoronavirus* and *Deltacoronavirus*. *J. Virol*. 2012;86:3995–4008.
14. He B. Identification of diverse alphacoronaviruses and genomic characterization of a novel severe acute respiratory syndrome-like coronavirus from bats in China. *J. Virol*. 2014; 88: 7070–7082.
15. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
16. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475-481.
17. Black JRM, Bailey C, Przewrocka J, et al. COVID-19: the case for health-care worker screening to prevent hospital transmission. *Lancet*. 2020;395:1418-1420.

18. Parsamanesh N, Pezeshgi A, Hemmati M, et al. Neurological manifestations of coronavirus infections: role of angiotensin-converting enzyme 2 in COVID-19. *Int J Neurosci.* 2020.
19. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866:165878.
20. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol.* 2020 Apr 6;30(7):1346-1351.e2.
21. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 2020;133:1015-1024.
22. Lim YX, Ng YL, Tam JP, et al. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases.* 2016;4:26.
23. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. *Adv Virus Res.* 2019;105:93-116.
24. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14-20.
25. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010;84:12658-12664.
26. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:11727-11734.
27. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell.* 2020;78:779-784.e5.
28. V'kovski P, Gerber M, Kelly J, et al. Determination of host proteins composing the microenvironment of coronavirus replicase complexes by proximity-labeling. *Elife.* 2019;8:e42037.
29. Di H, McIntyre AA, Brinton MA. New insights about the regulation of Nidovirus subgenomic mRNA synthesis. *Virology.* 2018;517:38-43.
30. Schneider M, Ackermann K, Stuart M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus replication is severely impaired by MG132 due to proteasome-independent inhibition of M-calpain. *J Virol.* 2012;86:10112-10122.
31. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol Pharm.* 2021;18:754-771.
32. Freeman WM, Walker SJ, Vrana KE. Quantitative RT-PCR: pitfalls and potential. *Biotechniques.* 1999;26:112-22, 124-125.
33. Romsos EL, Vallone PM. Rapid PCR of STR markers: Applications to human identification. *Forensic Sci Int Genet.* 2015;18:90-99.
34. Bridge JA. Reverse transcription-polymerase chain reaction molecular testing of cytology specimens: Pre-analytic and analytic factors. *Cancer Cytopathol.* 2017;125:11-19.
35. Liu R, Han H, Liu F, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from

one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*. 2020;505:172–175.

³⁶. <https://eody.gov.gr/>

³⁷. Perera RA, Mok CK, Tsang OT, et al. Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. *Euro Surveill*. 2020;25:2000421.

³⁸. <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/experimental-techniques/enzyme-linked-immunosorbent-assay>

³⁹. Kanne JP. Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist. *Radiology*. 2020;295:16-17.

⁴⁰. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296:E32-E40.

⁴¹<https://www.hts.org.gr/>

⁴²

⁴³So, Anthony D; Woo, Joshua (2020-12-15). «Reserving coronavirus disease 2019 vaccines for global access: cross sectional analysis». *The BMJ* **371**. doi:10.1136/bmj.m4750. ISSN 0959-8138. PMID 33323376. PMC 7735431.

⁴⁴. Ponzo V, Pellegrini M, D'Eusebio C, et al. Mediterranean Diet and SARS-COV-2 Infection: Is There Any Association? A Proof-of-Concept Study. *Nutrients*. 2021;13:1721.

⁴⁵. Eden T, McAuliffe S, Crocombe D, et al. Nutritional parameters and outcomes in patients admitted to intensive care with COVID-19: a retrospective single-centre service evaluation. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;bmjnph-2021-000270.

⁴⁶. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, et al. COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:1031.

⁴⁷. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:1053-1060.

⁴⁸. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2021;13:2170.

⁴⁹. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020;15:e0239799.

⁵⁰. Ünsal YA, Gül ÖÖ, Cander S, et al. Retrospective analysis of vitamin D status on inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:2601-2607.

⁵¹. Shimi G, Zand H. Association of alpha-1-antitrypsin deficiency with vitamin D status: who is most at risk of getting severe COVID-19? *Inflamm Res*. 2021;70:375-377.

⁵². Reis BZ, Fernandes AL, Sales LP, et al. Influence of vitamin D status on hospital length of stay and prognosis

in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19: a multicenter prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2021;114:598-604.

⁵³. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? *Med Hypotheses.* 2020;142:109814.

⁵⁴. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients.* 2020;12:2098.

⁵⁵. Heller RA, Sun Q, Hackler J, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol.* 2021;38:101764.

⁵⁶. Lv Y, Chen L, Liang X, et al. Association between iron status and the risk of adverse outcomes in COVID-19. *Clin Nutr.* 2021;40:3462-3469.

⁵⁷. Hu J, Zhang L, Lin W, et al. Review article: Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. *Trends Food Sci Technol.* 2021;108:187-196.

⁵⁸. Nicolau J, Ayala L, Sanchís P, et al. Influence of nutritional status on clinical outcomes among hospitalized patients with COVID-19. *Clin Nutr ESPEN.* 2021;43:223-229.

⁵⁹. Byleveld PM, Pang GT, Clancy RL, et al. Fish oil feeding delays influenza virus clearance and impairs production of interferon-gamma and virus-specific immunoglobulin A in the lungs of mice. *J Nutr.* 1999;129:328-335.

⁶⁰. Douglas RM, Hemilä H, Chalker E, et al. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD000980.

⁶¹. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, et al. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* 2020;12:1181.

⁶². Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7:4240-4270.

⁶³. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013;88:720–755.

⁶⁴. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92:479-490.

⁶⁵. Turnlund JR, Jacob RA, Keen CL, et al. Long-term high copper intake: effects on indexes of copper status, antioxidant status, and immune function in young men. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:1037-1044.

⁶⁶. Samad N, Dutta S, Sodunke TE, et al. Fat-Soluble Vitamins and the Current Global Pandemic of COVID-19: Evidence-Based Efficacy from Literature Review. *J Inflamm Res.* 2021;14:2091-2110.

⁶⁷. Prasad AS. Zinc in human health: Effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008;14:353–357.

⁶⁸. Chai W, Burwinkel M, Wang Z, et al. Antiviral effects of a probiotic *Enterococcus faecium* strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. *Arch Virol.* 2013;158:799-807.