

DIDELIŲ DOZIŲ C, D VITAMINŲ IR CINKO NAUDA, GYDANT COVID-19 SERGANČIUS PACIENTUS

Raimonda Žiogaitė, Goda Misevičiūtė, Lina Šimonytė, Andrius Macas

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Anesteziologijos klinika

Raktažodžiai: SARS-CoV-2, COVID-19, koronavirusas, C vitaminas, D vitaminas, cinkas.

Santrauka

SARS-CoV-2 yra koronavirusų šeimos virusas, neretai sukeliantis įvairius viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų simptomus, sunkesniais atvejais ir ūmų respiracinio distreso sindromą (ŪRDS) ar kvėpavimo nepakankamumą, bei lemiantis mirtiną COVID-19 ligos eigą. Sunkiai nusakomas viruso plitimas ir ligos eiga lėmė efektyvių gydymo metodų paiešką. Šiuo metu didelis dėmesys skiriamas C ir D vitaminų bei cinko (Zn) skyrimui COVID-19 liga sergantiems pacientams. Straipsnyje analizuojama mokslinė literatūra, kurioje apžvelgiama C, D vitaminų bei Zn nauda sunkia ligos forma sergantiems asmenims. Literatūros šaltinių paieška atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių darbų bazėse, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: COVID-19, SARS-CoV-2, koronavirus, vitamin C, vitamin D ar Zinc. Analizė parodė, jog šių mikroelementų skyrimas gali palengvinti ligos simptomus, eigą, sutrumpinti dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikį ar hospitalizacijos trukmę, sumažinti komplikacijų riziką COVID-19 liga sergantiems asmenims.

Įvadas

SARS-CoV-2 – neseniai nustatytas koronavirusų šeimos virusas, kuris neretai sukelia ūmų respiracinio distreso sindromą (ŪRDS) ir gali lemti mirtiną COVID-19 ligos eigą. Pirmą kartą šis virusas nustatytas Uhano mieste, Kinijoje 2019 m. pabaigoje pacientams, kurie turėjo pneumonijos simptomų. Koronavirusas gali būti perduodamas nuo žmogaus žmogui oro lašelių būdu čiaudint, kosint ar iškvepiant. Dalis užsikrėtusiųjų COVID-19 virusu gali nejausti jokių simptomų, tačiau kitiems liga gali pasireikšti karščiavimu, sausu kosuliu, bendru silpnumu, galvos skausmu ar net ūminiu kvėpavimo nepakankamumu [1].

Šiuo metu visame pasaulyje sergančiųjų skaičius viršija 25 mln. atvejų. Nuo pandemijos pradžios mirė daugiau nei

2 mln. žmonių [2]. Sunkiai valdomas viruso plitimas, sunki ligos eiga bei specifinio gydymo nebuvimas paskatino ieškoti efektyvių priemonių suvaldyti vyraujančius COVID-19 ligos simptomus, mažinti su šia liga susijusių komplikacijų dažnį, hospitalizacijos trukmę bei pacientų mirštamumą.

Neseniai atliktose studijose atkreipiamas dėmesys į mikroelementų ir vitaminų naudą, gydant COVID-19 liga sergančius pacientus. Didžiausias dėmesys skiriamas C, D vitaminams ir cinkui (Zn). Šios medžiagos turi antioksidacinių bei imunomoduliacinių savybių [3]. Jų trūkumas, net ir nedidelis, gali pakenkti medžiagų apykaitai bei imuninei organizmo sistemai [4]. Manoma, kad skiriant didesnes nei rekomenduojamas šių maisto papildų dozes, galima sumažinti SARS-CoV-2 viruso replikaciją, pagerinti sergančiųjų kvėpavimo funkciją bei sutrumpinti hospitalizacijos trukmę [5].

Tyrimo tikslas – apžvelgti prieinamą mokslinę literatūrą apie didelių dozių C, D vitamino ir cinko terapijos naudą, gydant pacientus, sergančius COVID-19.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros šaltinių paieška atlikta kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių darbų bazėse PubMed, Google Scholar, Science Direct, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: COVID-19, SARS-CoV-2, koronavirus, vitamin C, vitamin D ar zinc. Į sisteminę apžvalgą įtraukti 2009–2020 m. moksliniai straipsniai ir tyrimai anglų kalba.

Rezultatai ir jų aptarimas

C vitaminas. Askorbo rūgštis (C vit.) yra vandenyje tirpstantis mikroelementas, kuris palaiko imuninės sistemos funkciją, veikia kaip stiprus antioksidantas ir įvairių fermentų bei hormonų (catecholaminų, vazopresino ir kortizolio) sintezės kofaktorius, naikina laisvuosius radikalus ir dalyvauja genų raiškoje [6]. Žinoma, kad C vit. kaupiamas leukocituose, sukeldamas imunines reakcijas dėl padidėjusio chemotaksio ir fagocitozės [7]. C vitamino kiekis žmogaus organizme priklauso nuo įvairių veiksnių, tokių kaip aplinkos tarša, padidėję poreikiai (alkoholio ar narkotikų vartojimas)

ar įvairios lėtinės ligos [4,8]. Ligoninėje gydomiems pacientams dažnai pasireiškia ryškus C vit. trūkumas. A. Fowler su bendraautoriais nustatė, jog C vit. koncentracija kraujyje koreliuoja su sunkia pacientų būkle [7]. Net 40 proc. kritinių ligonių pasireiškia sunki C vit. hipovitaminozė, kurios korekcijai neužtenka gaunamos su maistu ar peroraliai skiriamos askorbo rūgšties [9]. Dėl šios priežasties naudojami didelių dozių intraveniniai C vit. preparatai [6].

Jau seniai įrodyta askorbo rūgšties nauda kvėpavimo sistemos ligomis sergantiems asmenims. Įvairių metaanalizių duomenimis, mažos 200 mg/d C vitamino dozės vaikų ir suaugusiųjų populiacijose mažina peršalimo simptomų trukmę, o 200 mg/kg/d parenterinės dozės gerina alveolėse esančio skysčio rezorbciją, epitelinio barjero funkciją, saugo nuo kraujagyslių pažeidimo, mažina uždegiminį poveikį sepsiui ir ūmiu respiraciniu distreso sindromu (ŪRDS) sergantiems asmenims [4]. C. Rossetti ir kt. straipsnyje yra duomenų, kad didelės askorbo rūgšties dozės (25–200 mg/kg/d) nesukėlė šalutinio poveikio net ir sergantiems onkologinėmis ligomis, ar esant sutrikusiai inkstų funkcijai [6]. M. Gonzalez aprašė klinikinį atvejį, kai gripu sergančiam 25 m. pacientui, svėrusiam 70 kg, buvo skiriama 50 g askorbo rūgšties per dieną. Jau antrąją gydymo dieną paciento būklė pradėjo ženkliai gerėti [10]. JAV Nacionalinių sveikatos institutų (NIH) teigimu, net 1,5 g/kg per dieną C vit. dozės nekenkia sveikatai ir nesukelia šalutinio poveikio [11].

Daugiau nei 300 atliktų studijų nurodo C vit. naudą gydant sepsį bei sepsinį šoką. Nustatyta, kad didelių dozių C vit. terapija veikia virucidiškai, todėl literatūroje itin pabrėžiama askorbo rūgšties reikšmė virusinių ligų (EBV, CMV, HZV ar kt.) gydymui [11]. Pastaruoju metu susidomėta askorbo rūgšties poveikiu COVID-19 liga sergantiems pacientams.

COVID-19 ligos metu padidėja citokinų kiekis, įskaitant ir interleukiną – 6 (IL – 6), kuris skatina uždegimą. Dėl to prasideda citokinų audra, didinanti uždegiminį atsaką ir įvairių organų pažeidimo vystymąsi. C vit. yra būtinas mikroelementas palaikyti normalų uždegiminį atsaką prieš patogenus, išvengiant per didelio poveikio organizmo audiniams [8]. Šis mikroelementas sumažina IL - 6 išsiskyrimą iš endotelio, veikiamą endotelino - 1, taip mažindamas citokinų audrą ir jos padarinius, tokius kaip kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, esant DPV poreikiui [12, 9]. Veikdamas neutrofilus, C vit. mažina jų gebėjimą sudaryti neutrofilų tarpląstelinis sąstus, todėl mažėja plaučių kapiliarų pažeidimas [13]. C vit. gali sumažinti tromboembolijų riziką [9]. A. Feyaerts ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, kad didelių dozių intraveninio C vit. skyrimas mažina organų pažeidimą, mechaninės ventilacijos trukmę bei hospitalizacijos intensyviosios terapijos skyriuje trukmę [9], o pagal M. Zhang atliktą meta-

analizę, veikdamas kaip endogeninių hormonų kofaktorius, mažina vazopresorių poreikį, esant sepsiniam šokui [14].

Nors daugelyje straipsnių aprašyta didelių dozių C vit. terapijos nauda, gydant COVID-19 ligą, atsirado naujų įrodymų, paneigiančių šios terapijos efektyvumą. S. Thomas (2021) atliktame atsitiktinių imčių tyrime tirti COVID-19 liga sergantys pacientai, kuriems kasdien buvo skirta 8 g askorbo rūgšties terapija. Nustatyta, kad C vit. netrumpina ligos trukmės, o skiriant dideles jo dozes, pasireiškia nepageidaujamas šalutinis poveikis, toks kaip pilvo skausmai, pykinimas ar diarėja [15]. Vis dėlto, šio tyrimo metu nebuvo placebo grupės, skirtos rezultatų palyginimui, neatsižvelgta į pacientų lytį, amžių bei gretutines ligas.

Tyrimuose aprašoma, kad skiriant dideles C vit. dozes, galimas gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas. A. Abobaker straipsnyje nurodoma, jog gliukozė ir C vitaminas turi panašią molekulinę struktūrą, todėl tiriant gliukozės kiekį kraujyje su gliukometru, gali būti randama klaidingai aukšta gliukemija. Dėl šios priežasties, skiriant dideles vit. C parenterines dozes, tikslinga tirti veninio kraujo gliukozės koncentraciją, siekiant išvengti hipoglikemijos ar klaidingos insulino terapijos [16].

D vitaminas – riebaluose tirpus steroidas, atsakingas už daugiau nei 200 genų reguliaciją įvairiose organizmo ląstelėse [4]. Su maistu žmogus gauna tik apie 10 proc. D vit., kuris egzistuoja dviejose formose – D2 (ergokalciferolis), daugiausia randamas augalinės kilmės produktuose, ir D3 (cholecalciferolis), dažniausiai gaunamas iš riebios žuvies. Likusi didžioji dalis D vit. organizme susidaro endogeniniu būdu, kai žmogaus odą paveikus UVB spinduliams, giliuose epidermio sluoksniuose prasideda metaboliškai aktyvios D vit. formos, kalcitriolio, sintezė [4,17-19].

Pagrindinė D vit. funkcija – palaikyti kaulų ir raumenų struktūrą, reguliuojant kalcio bei fosforo apykaitą. Kadangi daugelis organizmo ląstelių turi kalcitrioliui jautrius receptorių, literatūroje aprašoma D vit. reikšmė kitiems svarbiems procesams, tarp jų imuninės sistemos aktyvumui ir kovai su virusinėmis ar kitomis respiracinėmis infekcijomis [3,4,17, 20,21]. Kalcitriolis skatina T-limfocitų gamybą, B limfocitų, monocitų, makrofaagų diferenciaciją bei didina uždegiminių citokinų sintezės inhibitoriaus IL-10 kiekį [22,23]. D vit. mažina uždegiminių citokinų, tokių kaip TNF- α bei IL-6 aktyvumą, slopindamas infekcijų metu kylančią citokinų audrą [22, 24]. Nustatyta, kad D vit. veikia ne tik imunines, tačiau ir organizmo natūralius barjerus sudarančias ląsteles. Sąveikaudamas su plaučių epitelio receptoriais, D vit. skatina antivirusinių peptidų ekspresiją [4, 25]. A. Martineau ir kt. atlikta 25 randomizuotų tyrimų metaanalizė įrodė, kad D3 vit. ženkliai sumažina ūmių respiracinių infekcijų išsivystymo riziką [26].

Literatūros duomenys apie D vit. stokos įtaką Covid – 19 viruso infekcijos išsivystymui yra priešaringi. Daugelis autorių nustatė koreliaciją tarp vit. D trūkumo ir polinkio susirgti SARS-CoV-2 infekcija [17,18, 27-33]. Pavyzdžiui, P. Ilie ir kt. atlikto tyrimo duomenimis, 20 Europos šalių populiacijų vidutinė D vit. koncentracija kraujo serume buvo atvirksčiai proporcinga šio viruso atvejų skaičiui [29]. Kita kohortinė Izraelio studija, nagrinėjusi 7807 individus, tirtus dėl COVID-19 infekcijos, nustatė reikšmingai mažesnes D vit. serumo koncentracijas pacientams, kurių testo rezultatas buvo teigiamas, lyginant su sveikais tiriamaisiais [30]. Panašią koreliaciją nurodo ir kitos studijos, analizuojančios Amerikos, Šiaurės Korėjos, Italijos bei Jungtinės Karalystės pacientus [32, 34-37]. Vis dėlto sisteminė didžiosios Britanijos biobanko studija, kurios metu buvo atsižvelgiama į socioekonominis veiksnius bei pacientų gretutines ligas, nenustatė reikšmingos sąsajos tarp izoliuotos D vit. stokos bei sergamumo COVID-19 infekcija [38].

Literatūroje pateikiama nemažai įrodymų, apie D vit. trūkumo įtaką COVID - 19 viruso sukeltos ligos eigai, jos sunkumo laipsniui bei pacientų išgyvenamumui [17, 39-41]. Pavyzdžiui, R. Munshi ir kt. atliktoje 6 studijų metaanalizėje nustatyta reikšminga D vit. stokos įtaka blogesnei COVID-19 ligos eigai bei prognozei [24]. Keli plačios apimties tyrimai taip pat įrodė ženkliai sąsają tarp vit. D trūkumo ir aukštesnės C reaktyvinio baltymo bei limfocitų koncentracijos ir šių veiksmų sukeltos citokinų audros intensyvumo [42,42]. Šią išvadą pagrindžia Heidelbergo (Vokietija) universitetinės ligoninės atliktas tyrimas, kurio metu nustatyta, kad D vit. nepakankamumas lėmė ženkliai didesnę riziką invazinės mechaninės plaučių ventilacijos poreikiui ir mirtingumui [44].

I. Murai (2021) atliko atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame neįrodė, kad skiriant vienkartinę peroralinę 200000 VV D3 vit. dozes, sumažėtų pacientų hospitalizacijos trukmė ar dirbtinės plaučių ventilacijos poreikis, tačiau prieš atliekant tyrimą, nebuvo iširta pacientų D vit. koncentracija kraujyje, tiriamieji buvo suskirstyti atsitiktine tvarka, neatsižvelgiant į aplinkybes, kurios galėjo turėti įtakos pacientų ligos baigčiai, pvz.: amžius ar gretutinės ligos. Be to, šio tyrimo metu, D vit. preparatai buvo skiriami praėjus vidutiniškai 10 d. po simptomų pasireiškimo, todėl vėlyvas D vit. skyrimas taip pat galėjo turėti įtakos statistiškai nereikšmingiems tyrimo rezultatams [45].

Kol kas nėra vieningų išvadų, kokia D vitamino dozė ir vartojimo trukmė galėtų būti optimali, tačiau vyrauja nuomonė, jog šis vitaminas turėtų būti skiriamas COVID-19 ligos profilaktikai ir gydymui, jei padidėjusi jo deficito rizika.

Cinkas (Zn) – būtinas organizmui mikroelementas, kuris atlieka svarbų vaidmenį imuninės sistemos fiziologijoje,

veikdamas kaip signalinė molekulė. Jis veikia ne tik kaip priešuždegiminis agentas, bet ir kaip antioksidantas, stabilizuojantis ląstelės membraną, apsaugantis nuo patogenų [46]. Zn gali moduluoti imuninių T ląstelių vystymąsi ir aktyvumą, taip sumažinti citokinų audrą, kuriai būdingas didelis citokinų ir chemokinų kiekis, retinti citokinų sukeliama ūminio respiracinio distreso sindromo dažnį [4]. Zn trūkumas sumažina limfocitų skaičių ir pablogina jų funkciją. Papildžius organizmo Zn atsargas, padidėja T ląstelių natūralių žudikų skaičius bei IL-2 ir tirpių IL-2 receptorių ekspresija [5].

Kitas svarbus Zn vaidmuo – tiesioginis antivirusinis poveikis. Pakankamas šio mineralo kiekis ląstelėse gali padėti sumažinti RNR viruso replikaciją. Zn jonai ir jo jonoforai (piritionas) yra RNR virusų inhibitoriai. Zn slopina koronavirusų sintezę, replikaciją ir transkripcijos procesą [5]. A. te'Velthuis (2010) atliko studiją su Vero-E6 ląstelių kultūra ir nustatė, kad paveikus jas nedidele koncentracija Zn (2 μ M), sumažėjo SARS-CoV viruso replikacija, buvo sustabdytas RNR polimerazės veikimas [47].

Infekcinės ligos metu paciento organizmas gali mobilizuoti Zn atsargas svarbesnėms organizmo funkcijoms vykdyti, pavyzdžiui, imuninės sistemos veikimui. Dėl to sumažėja šio mikroelemento kiekis kitose organizmo vietose ir gali nukentėti kitos organizmo funkcijos, tokios kaip skonis ir uoslė. Šie jutimo sutrikimai dažnai būdingi COVID-19 ligai [4].

P. Carlucci (2020) atliko tyrimą, kurį sudarė dvi pacientų, sergančių COVID-19 liga, grupės. Viena iš šių grupių gavo hidroksicholochino, azitromicino ir Zn sulfato (220 mg peroraliai), kita – tik hidroksicholochino ir azitromicino. Palyginęs šias grupes, autorius nustatė, kad Zn sulfato vartojimas netrumpino hospitalizacijos ir ventilacijos trukmės, tačiau sumažino stacionarizavimą ir intensyviosios terapijos skyrių, dirbtinės plaučių ventilacijos poreikį bei padidino pacientų, išleidžiamų ambulatoriniam gydymui, dažnį [48].

E. Finzi (2020) analizavo literatūroje aprašytus keturis klinikinius atvejus, susijusius su COVID-19 liga ir didelių dozių cinko terapija. Visiems keturiems pacientams buvo kliniškai ar laboratoriskai patvirtinta COVID-19 liga ir jie buvo gydyti Zn pastilėmis. Tyrimo autorius kiekvienam pacientui rekomendavo vartoti Zn sulfato pastiles kas 2-4 val., neviršijant 200 mg dozės per parą. Visais atvejais, per 24 val. nuo cinko vartojimo pradžios, palengvėjo ligos simptomai [49], tačiau šių duomenų pagrįstumą riboja maža tiriamųjų imtis. Anksčiau minėtame S. Thomas (2021) atsitiktinių imčių tyrime buvo nustatyta, kad didelių dozių Zn terapija nelengvina ligos simptomų, tačiau šioje studijoje pacientai gavo 4 kartus mažesnę Zn dozę, nei kitų autorių tyrimuose [15].

Pastarieji tyrimai nurodė Zn naudą, gydant sergančiuosius COVID-19 liga, o J.Yao (2020) atliko tyrimą, kuriuo bandė nustatyti, ar cinko vartojimas mažina pacientų mirštamumą. Į studiją buvo įtraukti 242 pacientai, sergantys šia liga. Iš visų tiriamųjų, 81 proc. pacientų per parą gavo po 440 mg Zn sulfato tablečių (100 mg elementinio cinko), tačiau šis tyrimas neįrodė, kad didelių dozių Zn terapija sumažintų mirštamumą, susijusį su COVID-19 liga. Tyrimą riboja jo retrospektyvus pobūdis, skirtinga tiriamų grupių imtis bei tai, kad studija atlikta viename mokslo centre [50].

Iki šiol atlikta nedaug klinikinių studijų, įrodančių cinko naudą COVID-19 liga sergantiems pacientams, tačiau stebima tendencija, kad Zn vartojimas gerina šių pacientų būklę.

Išvados

1. Pasaulį užvaldžiusios koronaviruso pandemijos metu vis didesnis dėmesys skiriamas šios ligos gydymui, komplikacijų ir hospitalizacijos trukmės mažinimui. Vykdamas tikslingo priešvirusinio gydymo paieškas, atliekamos studijos, kuriose bandoma įrodyti vitaminų ir mikroelementų vertę užsikrėtusiųjų COVID-19 liga gydymui.

2. Vyrauja prieštaringos nuomonės apie C, D vitaminų ir Zn naudą, gydant sergančiuosius COVID-19 liga, tačiau manoma, kad šie vitaminai ir mikroelementai, pasižymėdami antioksidacinėmis ir priešvirusinėmis savybėmis, gali sumažinti pacientų hospitalizacijos trukmę, komplikacijų dažnį, pagerinti ligos baigtį, o esant ryškiam jų trūkumui, skiriami didelėmis dozėmis, pagerinti sergančiųjų COVID-19 liga būklę.

Literatūra

- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020;92(6):568-576.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
- WHO. Weekly epidemiological update - 19 January 2021.
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---19-january-2021>
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988.
<https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Name J, Souza A, Vasconcelos A, Prado P, Pereira C. Zinc, vitamin D and vitamin C: perspectives for COVID-19 with a focus on physical tissue barrier integrity. *Frontiers in Nutrition* 2020;7.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606398>
- Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri A, Ali H, Platat C, Ismail L et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021;143:1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
- Rossetti C, Real JP, Palma S. High dose of ascorbic acid used in SARS Covid-19 treatment: scientific and clinical support for its therapeutic implementation. *Ars Pharmaceutica* 2020;61:145-148.
- Fowler AA (3rd), Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014;12:32.
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-32>
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9(11):1211.
<https://doi.org/10.3390/nu9111211>
- Feyaerts A, Luyten W. Vitamin C as prophylaxis and adjunctive medical treatment for COVID-19? *Nutrition* 2020;79-80:110948.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110948>
- Gonzalez MJ et al. High dose vitamin C and influenza: a case report. *J Orthomol Med* 2018;33(3).
- Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition*. 2020;12:100190.
<https://doi.org/10.1016/j.phanu.2020.100190>
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:128-36 e124.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;217:e20200652.
<https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
- Zhang M, Jativa DF. Vitamin C supplementation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med* 2018;6.
<https://doi.org/10.1177/2050312118807615>
- Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Network Open* 2021;4(2):e210369.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
- Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacological Reports* 2020;72(6):1517-1528.
<https://doi.org/10.1007/s43440-020-00176-1>
- Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, Rhodes J, Subramanian S, Thickett D. Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. *R. Soc* 2020.
<https://doi.org/10.1098/rsos.201912>
- Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail

- LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19? *Maturitas* 2021;143:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>
19. Catarino AM, Claro C, Viana I. Vitamin D - current perspectives. *J Portuguese Soc Dermatol Venereol* 2016;74:345-53. <https://doi.org/10.29021/spdv.74.4.673>
20. Armstrong M, Palakkamanil M, Loroff M. Vitamin D in the treatment and prevention of COVID-19. COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid Evidence Brief 2021.
21. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020;12:236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>
22. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med* 2020;18:322. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02488-5>
23. Teymooori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol* 2019;29:e2032. <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
24. Munshi R, Hussein M, Toraih E, Elshazli R, Jardak C, Sultana N et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology* 2020;93(2):733-740. <https://doi.org/10.1002/jmv.26360>
25. Crane-Godreau MA, Clem KJ, Payne P, Fiering S. Vitamin D deficiency and air pollution exacerbate COVID-19 through suppression of antiviral peptide LL37. *Front Public Health* 2020; 8:232. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00232>
26. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
27. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American community hospital intensive care unit in may 2020: a pilot study. *Med Drug Discov* 2020;8:100064. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
28. Braiman M. Latitude dependence of the COVID-19 mortality rate - a possible relationship to vitamin D deficiency? New York, NY: Syracuse University Department of Chemistry 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3561958>
29. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:1195-8. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
30. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J* 2020;287:3693-702. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>
31. Luo X, Liao Q, Shen Y, Li H, Cheng L. Vitamin D deficiency is inversely associated with COVID-19 incidence and disease severity in Chinese people. *The Journal of Nutrition* 2020;151(1):98-103. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa332>
32. Meltzer D, Best T, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Network Open* 2020;3(9):e2019722. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>
33. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I, Dror Y, Giveon S, Gillis D et al. The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.04.20188268>
34. Kaufman H, Niles J, Kroll M, Bi C, Holick M. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
35. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R et al. 25-hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12(5):1359. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>
36. Im J, Je Y, Baek J, Chung M, Kwon H, Lee J. Nutritional status of patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;100:390-393. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018>
37. Faniyi A, Lugg S, Faustini S, Webster C, Duffy J, Hewison M et al. Vitamin D status and seroconversion for COVID-19 in UK healthcare workers who isolated for COVID-19 like symptoms during the 2020 pandemic. *Eur Respir J* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.05.20206706>
38. Hastie C, Mackay D, Ho F, Celis-Morales C, Katikireddi S, Niedzwiedz C et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK biobank. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):561-565. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>
39. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo L, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2020:1-9. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
40. Lau F, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo J et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>

41. Carpagnano G, Di Lecce V, Quaranta V, Zito A, Buonamico E, Capozza E et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01370-x>
42. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy H, Backman V. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19. *Patients* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>
43. Maghbooli Z, Sahraian M, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, Tabriz H 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(9):e0239799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799>
44. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. *Nutrients* 2020 ;12(9):2757. <https://doi.org/10.3390/nu12092757>
45. Murai I, Fernandes A, Sales L, Pinto A, Goessler K, Duran C et al. Effect of vitamin D3 supplementation vs placebo on hospital length of stay in patients with severe COVID-19: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.11.16.20232397>
46. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(6):646-652. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283312956>
47. te Velthuis A, van den Worm S, Sims A, Baric R, Snijder E, van Hemert M. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathogens* 2010;6(11):e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
48. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *Journal of Medical Microbiology* 2020;69(10):1228-1234. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001250>
49. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: a report on four patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;99:307-309. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.006>
50. Yao J, Paguio J, Dee E, Tan H, Moulick A, Milazzo C et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19. *Chest* 2021;159(1):108-111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.082>

BENEFITS OF HIGH DOSES OF VITAMIN C, D AND ZINC IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19

R. Žiogaitė, G. Misevičiūtė, L. Šimonytė, A. Macas

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, vitamin C, vitamin D, zinc.

Summary

SARS-CoV-2 is a virus of the coronavirus family that often causes a variety of upper and lower respiratory symptoms and, in more severe cases, acute respiratory distress syndrome (ARDS) or respiratory failure, and causing a fatal course of COVID-19 disease. The difficulty to describe the spread of the virus and the course of the disease led to the search for effective treatment methods. Currently, much attention is paid to the administration of vitamins C, D and zinc (Zn) in patients with COVID-19 disease. This article reviews the scientific literature describing the benefits of prescribing vit. C, vit. D and Zn to people with severe COVID-19 disease. Literature sources were searched in computer bibliographic databases of scientific works, using keywords and their combinations: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, vitamin C, vitamin D or zinc. The analysis showed that the administration of these trace elements can reduce symptoms and the course of the disease, shorten the need for artificial lung ventilation or the duration of hospitalization, as well as reduce the risk of complications in individuals with COVID-19 disease.

Correspondence to: raimonda.ziogaitė@gmail.com

Gauta 2021-03-02