

Präventive Medizin in der COVID-19-Pandemie

Essenzielle Vitaminversorgung

Vitamin D

Das Vitamin D gilt als Prohormon und entfaltet seine Wirkung über die aktive Form 1,25-(OH)₂ Vitamin D₃. Zahlreiche Studien haben bisher nachweisen können, Vitamin D hat nicht nur einen Einfluss auf den Calcium- und Phosphathaushalt im Körper. Es besitzt eine stimulierende Wirkung auf das Immunsystem, es induziert die Differenzierung von Makrophagen und Monozyten und regt die Bildung von antimikrobiellen Peptiden an (Mawson AR, 2013). Im Weiteren unterstützt Vitamin D die Regeneration von Endothelien, was bei der Eindämmung von Lungenschäden eine große Rolle spielt.



Gerade in den Wintermonaten kehren Grippewellen immer wieder zurück, was mit dem niedrigen Vitamin D-Status zusammenhängen kann. So hat auch die Corona-Pandemie ihren Höhepunkt im Winter gehabt. Eine effektive Unterstützung des Immunsystems könnte durch adäquate Supplementierung erreicht werden (Gruber-Bzura, 2018). Die empfohlene Zufuhr sollte sich nach der geltenden Vitamin D-Forschung um Prof. Dr. med. Michael Holick in einem Bereich 40–60 Mikrogramm pro Tag befinden (Holick MF, 2007). Davon könnten Menschen auch im Falle der COVID-19-Pandemie profitieren, was die Daten einer publizierten Studie der Universität Graz untermauern (Cashman KD et al. 2016). Das Coronavirus führt vor allem bei älteren Menschen zu gravierenden Symptomen, dennoch wäre eine bedarfsorientierte Supplementierung in allen Altersklassen empfehlenswert. So könnte das Risiko der Atemwegsinfektionen um 20–30% reduziert werden (Patel N et al. 2019).

Vitamin A

Vitamin A (Retinol) zählt, wie Vitamin D, zu den fettlöslichen Vitaminen und spielt eine entscheidende Rolle in der Synthese zahlreicher Proteine. Diese sind wichtig für das Nerven- und Immunsystem, Erythrozyten- und Eiweißstoffwechsel, Haut, Schleimhäute und Knochenstoffwechsel, sowie bei der Reproduktion und beim embryonalen Wachstum. Vitamin A spielt eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Immunantwort durch die Modulation von T-Helfer Zellen, bei der Sekretion des sekretorischen IgA und der Synthese von Zytokinen (Huang Z et al. 2018).

In Bezug auf das Immunsystem dürfte die Cochrane-Auswertung aus 47 Studien aus dem Jahr 2017 zitiert werden. Demnach konnten eine signifikante Reduktion der Masernhäufigkeit um 50 % und der allgemeinen Sterblichkeit um 12 % festgestellt werden. Eine Untersuchung der präventiven Wirkung des Vitamins A auf die SARS-CoV-2-Infektion wurde noch nicht untersucht. Aus der aktuellen Literatur kann aber eine generelle antivirale Wirksamkeit, wie auch im Falle des Syncytial-Virus, dem häufigsten Erreger der akuten Atemwegsinfektionen im Kindesalter, abgeleitet werden (Imdad A et al. 2017).

Die Versorgungssituation in Deutschland zeigt nach aktuellen Erhebungen eine bedarfsorientierte Lücke bei ca. 25% der Bevölkerung (Nationale Verzehrstudie, 2008). Darüber hinaus haben aktuelle Untersuchungen ergeben, dass aufgrund eines Genpolymorphismus, von dem ca. 40 % der weißen Europäer betroffen sind, die Fähigkeit der Umwandlung des β -Carotins in das Retinol statt 1:6 nur noch im Verhältnis 1:36 steht (Biesalski C, Bischoff SC et al. 2010).

Vitamin C

Vitamin C könnte durchaus als ein „Multitalent“ bezeichnet werden. Es ist nicht nur einer der wichtigsten wasserlöslichen antioxidativen Stoffe, sondern hat auch eine sehr hohe Bedeutung für die adaptive und die erworbene Immunität. Große Bedeutung hat dabei eine Stimulation der Antikörperproduktion (IgG und IgM) durch die Plasmazellen. Auch die Proliferation und Reifung der Lymphozyten, sowie die Phagozyten-Aktivität von Neutrophilen, Eosinophilen und Monozyten werden angeregt (Mousavi S. et al. 2019).

Vitamin C-Mangel hat dagegen gravierende Auswirkungen auf die passiven und aktiven Abwehrkräfte. Durch eine Störung der Kollagensynthese wird das Grundgerüst des Bindegewebes und dadurch die Integrität der Haut und der Schleimhäute geschwächt. Die oxidativen Membranschäden bei Vitamin C-Mangel erhöhen zusätzlich das Risiko und die Verlaufsschwere der viralen Infektionen. Eine supportive und effiziente Wirkung könnte bei einer Konzentration im Blut von > 12 mg/l erreicht werden, was einem täglichen Konsum von etwa 200 mg Vitamin C entspräche (Levine M. et al. 2001).

Zink, Selen und Glutathion

Zink

Zink kann als das Schlüsselement in der Regulation des Immunsystems gesehen werden. Es stellt die regulatorische Komponente bei mehr als 300 Enzymen und spielt eine besonders wichtige Rolle in der Genexpression. Eine spezifische Bindung an Cystein und Histidin bildet sogenannte Zinkfinger oder Zinkschleifen, wodurch eine optimale Proteinfaltung erreicht wird. Diese ist für die nuklearen Rezeptoren und antioxidative Enzyme von entscheidender Bedeutung.

Für die zelluläre Immunabwehr sind vor allem die T-Lymphozyten verantwortlich. Sie reifen unter dem Einfluss von Thymulin und dieser Prozess, auch T-Zelldifferenzierung genannt, ist ausschließlich zinkabhängig. Bei einem intrazellulären Zinkmangel ist neben der Aktivität dieser Reifungsprozesse auch die Aktivität der natürlichen Killerzellen des Immunsystems betroffen, was die Infektanfälligkeit sehr begünstigt (Classen et al. 2020).

Darüber hinaus steigert ein Zinkmangel die Produktion von proinflammatorischen Mediatoren. Das kann im Falle einer COVID-19-Erkrankung zu kurzfristigen überschießenden Immunreaktionen führen. Sollte dabei das Gerinnungssystem außer Kontrolle geraten, kann mit einer intravasalen Thrombose, Störung der Mikrozirkulation und mit einem schlechten Outcome gerechnet werden (Levi M et al. 2020).

Glutathion

Glutathion spielt eine Schlüsselrolle beim Schutz des Organismus vor oxidativem Stress, bei der Aufrechterhaltung der Homöostase und sichert die Entgiftungskapazität in den Zellen (Forman et al. 2009). In Verbindung mit dem Schutz vor Infektionen kann ebenfalls ein positiver Effekt auf das Immunsystem gezeigt werden. In einer Studie mit gesunden Probanden wurden orale Präparationen von liposomalem Glutathion in einer Dosierung von 500 bzw. 1000 mg pro Tag über eine Dauer von zwei Wochen verabreicht. Nach dieser Zeit konnten neben der Reduktion des oxidativen Stresses eine Erhöhung der zytotoxischen Aktivität der NK-Zellen um bis zu 400 % festgestellt werden. Auch zwei Wochen später war die Proliferationsrate der Lymphozyten immer noch um bis zu 60 % erhöht (Sinha et al. 2018). Für N-Acetylcystein, ein Substrat für die endogene Glutathion Synthese, konnte ebenfalls ein positiver Effekt festgestellt werden. Vor allem bei älteren Probanden zeigte eine tägliche Einnahme von 600 mg pro Tag gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Reduktion Influenza ähnlicher Episoden und der bettlägerigen Tage (McCarty MF, DiNicolantonio JJ 2020).

Selen

Selen ist ein essenzielles Spurenelement, das an zahlreichen biologischen Prozessen beteiligt ist. Selenoproteine, in denen Selen als Selenocystein vorliegt, spielen eine wichtige Rolle bei vielen Körperfunktionen, wie antioxidativer Schutz oder Bildung von Schilddrüsenhormonen. Im Immunsystem stimuliert Selen die Antikörperbildung und die Aktivität von T-Helfer-Zellen, zytotoxischen T-Zellen und Natural Killer (NK) Zellen (Mehdi et al. 2013). Eine aktuelle Auswertung von 22 Studien während der COVID-19-Pandemie zeigte gerade bei Zink und Selen einen sehr günstigen immunmodulatorischen Effekt. In der Schlussfolgerung wurden den Mineralstoffen ernährungsphysiologisch vorteilhafte Eigenschaften, insbesondere bei den älteren Bevölkerungsschichten, zugesprochen (Jayawardena et al. 2020).

Eine interessante Studie aus China brachte die günstige Wirkung von Selen bei der Genesung von Patienten, die an COVID-19 erkrankten ans Licht. In dieser Studie wurde in 17 Städten außerhalb Hubei die Besserung des klinischen Zustandes, Reduktion respiratorischer Symptome, Fieber- und Entzündungsrückgang sowie Verbesserung des pulmonalen Status in der Bildgebung mit dem Gehalt des Selens in den Haaren untersucht. Wie in der *Abbildung 1* dargestellt, wurde eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Selengehalt und der Genesungsrate festgestellt (Zhang et al. 2020).

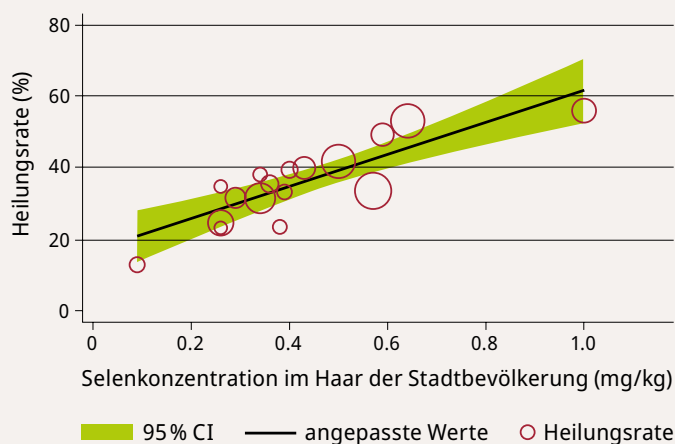


Abbildung 1: Korrelation zwischen der COVID-19-Heilungsrate und dem Selenstatus (Haarselenkonzentration), analysiert mittels gewichteter linearer Regression ($MW \pm SD = 35,5 \pm 11,1$, $R^2 = 0,72$, F -Test $P < 0,0001$). (Zhang et al. 2020).

Melatonin im neuen Licht

Das Neurohormon Melatonin, dessen Sekretion einem zirkadianen Rhythmus unterliegt, ist als das Schlafhormon mit hohen Werten in der Nacht und niedrigen am Tage bekannt. Eine niedrige Melatonin-Konzentration in der Nacht und Störungen der Melatonin-Rhythmik werden mit Schlafstörungen, Depression, Schizophrenie, Anorexia nervosa, malignen Tumoren sowie Störungen der sexuellen Reifung in der Pubertät in Verbindung gebracht.

Nun wurde für Melatonin in Bezug auf die COVID-19-Erkrankung ein protektiver und sogar ein kurativer Aspekt postuliert. Melatonin zeigt einen deutlichen hemmenden Effekt auf den sogenannten NLRP3-Entzündungsprozess (McGlasham EM et al. 2018). Das Coronavirus verstärkt diese angeborene Immunantwort. Sie kann außer Kontrolle geraten und zu einem kaum beherrschbaren „Zytokinsturm“ führen. Schwere und in manchen Fällen irreversible Schäden des respiratorischen Epithels können die Folge sein (Conti P et al. 2020).

Eine kürzlich publizierte Studie stellte Melatonin als eine mögliche therapeutische Option gegen diese überbordende entzündliche Reaktion vor. Wissenschaftler um Rui Zhang postulierten, dass während die Lungen mit SARS-CoV-2 infiziert sind, eine unterdrückte Immunantwort vorliegt. Gleichzeitig geht der Entzündungsprozess und übermäßiger Oxidationsstress unvermindert weiter, was zur Aktivierung des Zytokinsturms führt. Es kann dabei zu einer akuten, zum Teil irreversiblen Lungenverletzung und akutem respiratorischen Disstress-Syndrom (ARDS) kommen, begleitet von einer Reihe von Komplikationen, deren Ergebnisse je nach Schwere der Erkrankung variieren. Melatonin könnte als adjuvante Medikation eine Rolle bei der Regulierung der Immunreaktion, der Entzündungen und des Oxidationsstresses spielen, sowie eine Unterstützung für Patienten mit ARDS und damit verbundenen Komplikationen bieten (Zhang et al 2020). Ein vereinfachtes Schema der Wirkmechanismen von Melatonin ist in der *Abbildung 2* dargestellt.

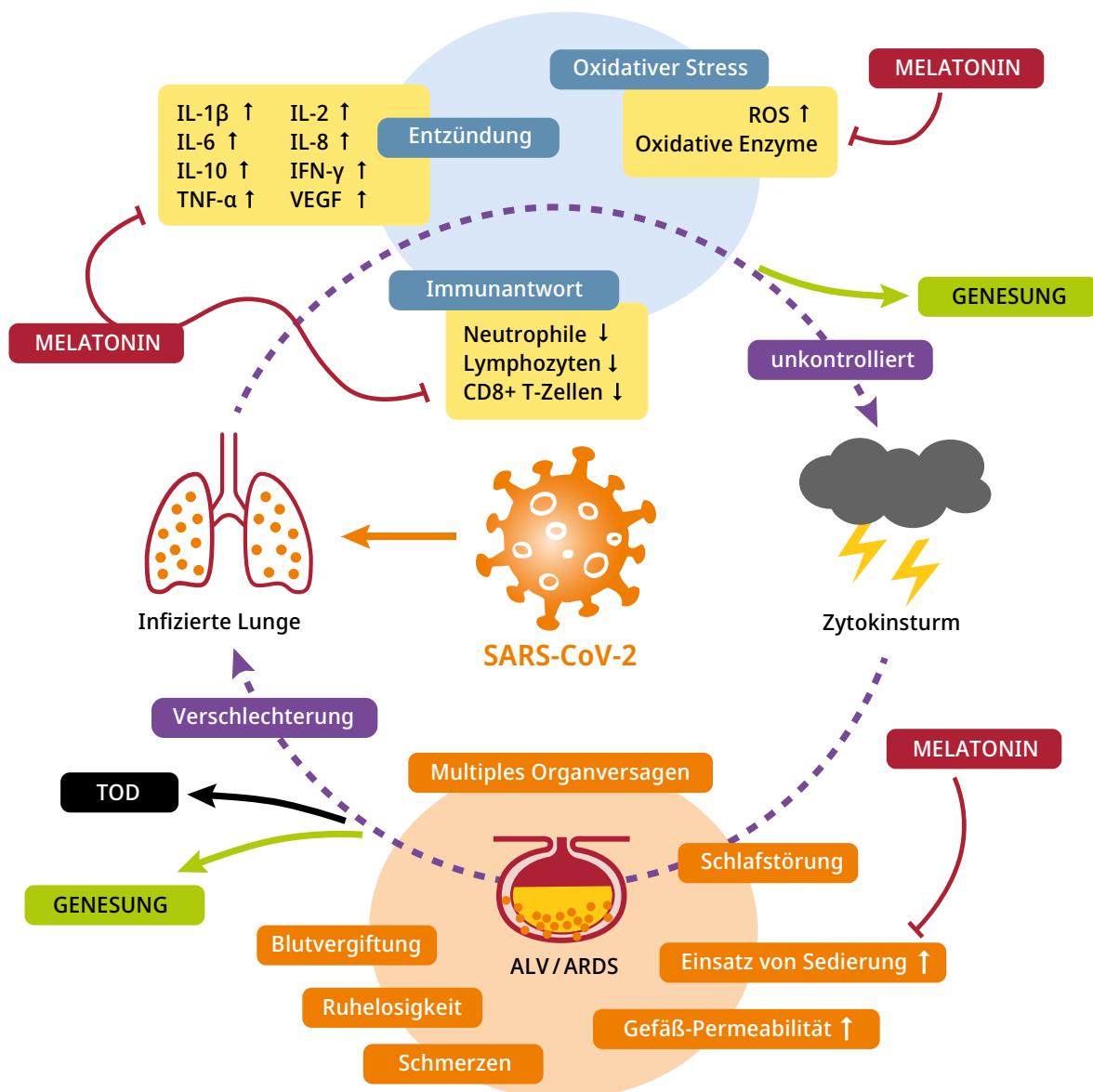


Abbildung 2: Pathogenese von COVID-19 und mögliche adjuvante Anwendung von Melatonin. ARDS: Akutes Atemnotsyndrom, ALV: Akute Lungenverletzung. (modifiziert nach Zhang R et al. 2020)

Infektion und Immunität

Das SARS-CoV-2 verbreitet sich, wie es auch bei den anderen grippalen Infekten der Fall ist, mittels einer Tröpfcheninfektion. Im Unterschied zu den anderen viralen Infektionen ist die Inkubationszeit von ein bis zwei Wochen sehr lange und verläuft häufig, gerade bei jüngeren Menschen symptomarm. So wird die Infektion erst spät bemerkt, was den Verbreitungsgrad begünstigt.

Die einzelnen Phasen der COVID-19-Erkrankung können unterschiedlich lang sein, so dass die gesamte Erkrankungsdauer bis zu mehreren Wochen anhalten kann.

Eine Infektion kann durch eine frühzeitige Diagnose im noch symptomlosen Stadium (Inkubationszeit) durch einen Test festgestellt werden. Der Goldstandard ist ein direkter Nachweis der viralen RNA im Rachenabstrich mittels einer molekularbiologischen Untersuchung (RT-PCR).

Dieser Nachweis wird auch nach der Symptomphase genutzt, um die Ausscheidung des Virus auszuschließen. Gelegentlich kommt es bei bereits Genesenen zu einer länger andauernden Ausscheidung der viralen RNA. Ob es sich dann noch um infektiöse Viruspartikel oder um inaktivierte Viren handelt, werden weitere Studienergebnisse zeigen müssen.

Um die Reaktion des Immunsystems auf die Erkrankung nachzuweisen, wird ein Test auf das Vorliegen der Immunglobuline der Klassen G (IgG) und M (IgM) eingesetzt. Die Antikörperproduktion setzt ein paar Tage nach dem Infektionszeitpunkt ein und beginnt in der Regel mit der Synthese der Antikörper der IgM-Klasse. Da die Coronaviren durch mehrere Gattungen vertreten sind, können im Test auf das SARS-CoV-2-Virus kreuzreaktive Testergebnisse vorkommen. Weiterhin wird diese Antikörperklasse in den meisten Fällen nur innerhalb eines begrenzten Zeitraums produziert, so dass die Bestimmung und die Interpretation der IgM-Antikörper manchmal unspezifisch erscheinen mag. Eine spezifische Antwort auf eine akute bzw. abgelaufene COVID-19-Erkrankung liefert der Nachweis der IgG-Antikörper (Zhao J et al. 2020). Bei Genesenen sollte der Nachweis der IgG-Antikörper für eine Immunität gegenüber einer erneuten Infektion sorgen. Dies wird zurzeit in der Wissenschaft noch diskutiert. Aus immunologischer Sicht wird jedoch dieses Schema bereits bei den meisten viralen Erkrankungen eingesetzt.

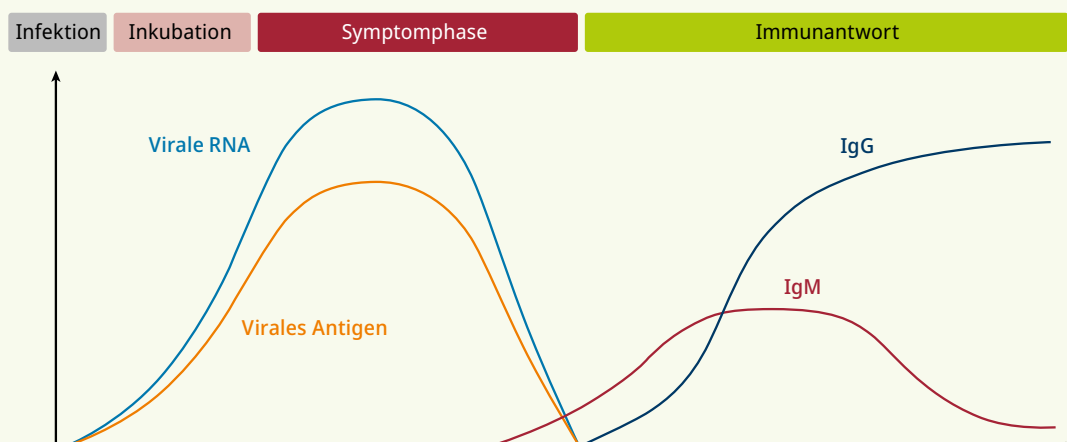
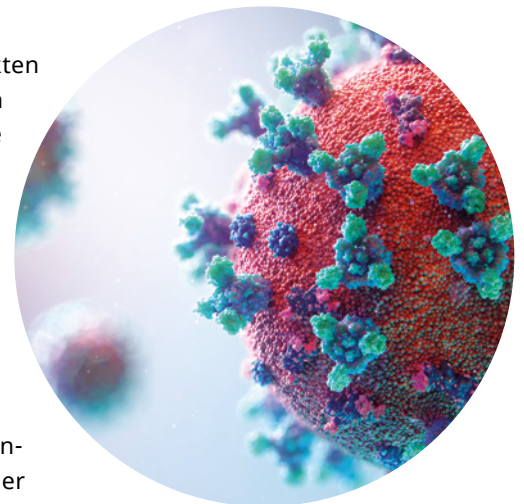


Abbildung 3: Ein Modell des Verlaufs einer viralen Infektion.

Omega-3-Fettsäuren und COVID-19

Das Auftreten einer Entzündung z. B. bei Infektionen ist ein physiologischer Prozess im Rahmen der Immunabwehr. Dabei kommt es zu einer Zellwanderung der Immunzellen und einer Hochregulation intrazellulärer und vaskulärer Entzündungsmediatoren. Die Folge ist eine Flut von Zytokinen wie TNF- α , IL-6, IL-8, Leukotriene und Eicosanoiden wie z. B. Prostaglandin E2. Die Omega-3(Ω -3)- und Omega-6(Ω -6)-Fettsäuren spielen bei einem Entzündungsprozess eine wesentliche Rolle. Während die Arachidonsäure (Ω -6) als Ausgangssubstanz des Prostaglandins E2 die Entzündungsreaktion gerade befeuern kann, wirken die Ω -3-Fettsäuren antagonistisch (Calder P, 2006).

Bereits in der Vergangenheit wurde die Wirkung von Ω -3-Fettsäuren Supplementierung bei akutem Atemnotsyndrom (ARDS) untersucht. Eine enterale Verabreichung dieser natürlichen antioxidativen Substanzen führte zu einer Verbesserung der Oxygenierung und der klinischen Ergebnisse bei Patienten auf der Intensivstation. Das konnte in einer systematischen Übersicht der Daten aus dem Jahr 2015 bei Patienten mit ARDS festgestellt werden. Obwohl die Bedeutung der Wirkmechanismen der Ω -3-Fettsäuren beim ARDS noch besser geklärt werden sollte, ist ihre zentrale Rolle bei der Reduktion reaktiver Sauerstoffspezies und proinflammatorischer Zytokine, wie TNF- α , IL-1, IL-6 und IL-8 gut bekannt. Daher könnten Ω -3-Fettsäuren sowohl bei der Prävention als auch für potenzielle Interventionen bei COVID-19-Patienten in Betracht gezogen werden (Messina et al. 2020).

Fazit

Die erste Phase der Pandemie scheint hinter uns zu liegen. Sicher können wir dennoch nicht sein. Die Warnung der Wissenschaftler ist täglich in den Medien präsent. Und zu Recht.

Die Coronaviren sind typische Erreger von Infektionen des unteren Respirationstraktes und verursachen 5–30 % aller akuten Erkrankungen, die von einfacher Rhinitis, Pharyngitis, Mittelohrentzündung bis zu einer schweren Pneumonie führen können. Sie treten vor allem in den Wintermonaten November bis März auf.

Die sogenannte Herdenimmunität mit einem passiven Schutz tritt erst bei einer Durchseuchung von ca. 70 % der Bevölkerung ein. Betrachten wir die offiziell gemeldeten Zahlen der Infizierten und inzwischen genesenen Personen und nehmen wir die oft zitierte Dunkelziffer als das 10-fache dazu, sind wir mit aktuell 2 % von der notwendigen Anzahl der Genesenen noch weit entfernt.

Was können wir für die Aufrechterhaltung unsere Gesundheit also tun? Diese Frage ist nicht einfach zu beantworten. Es gibt viele Ansätze. Gesunder Lebensstil, ausgewogene Ernährung, Work-Life-Balance, stressfreie Umgebung oder körperliche Aktivität. Dies sind nur einige wenige der guten Vorsätze.

Wie können diese Ansätze auf die Wirksamkeit und eventuellen Korrekturbedarf geprüft werden? Eine Antwort kann in regelmäßigen Untersuchungen des Gesundheitszustands liegen. Labortechnisch lassen sich antioxidative Vitamine und Mineralstoffe, Omega-3-Fettsäuren, humorale und zelluläre Immunstatus, kardiovaskuläre Risikofaktoren oder hormonelle Regulationskreise objektiv messen. Die Ergebnisse können daher helfen, die eventuellen Defizite aufzudecken und adäquat gegenzusteuern.

Die höchsten Konzentrationen an Melatonin werden im Kleinkindalter gemessen und die niedrigsten im höheren Alter. Vielleicht verlaufen die Infektionen bei Kindern deswegen deutlich milder als bei Erwachsenen? Eine Messung des eigenen antientzündlichen Potentials kann mittels direkter Melatonin-Bestimmung in den Speichelproben oder indirekt mittels dessen Metaboliten Melatonin-Sulfats im 1. Morgenurin erfolgen. Ein langer erholsamer Schlaf ist schon immer die erste Wahl bei Erkältungserkrankungen gewesen. Und in Stresssituationen könnte eine bedarfsorientierte Substitution ein wichtiger Schutzfaktor auch im Falle einer eventuellen SARS-CoV-2-Infektion werden.

Was auch immer wir tun, der nächste Winter kommt bestimmt. Und mit ihm eine neue Erkältungswelle. Ob es sich wieder um SARS-CoV-2 handeln wird, bleibt offen. Gut vorbereitet zu sein, ist die beste Devise.

Präventionsprofile

Profile	Stellenwert ausgewählter Parameter
Mineralstoffe im Blut	Eisen und Magnesium – effiziente Energieerzeugung Zink – antivirale Wirkung, Thymulin-Sekretion Selen – antioxidative und antivirale Wirkung
Antioxidative Vitamine (Vitamin C, Vitamin E, β -Carotin)	Stärkung der adaptiven Immunkompetenz Aktivierung der Lymphozyten Antioxidativer Zellschutz
Vitamin D / Vitamin A	Mukosale Immunität Synthese antimikrobieller Peptide Immunmodulatorische Wirkung bei Entzündungsprozessen
B-Vitamine	Neuroprotektive Wirkung Antioxidativer Zellschutz Methylierung in Nukleinsäure- und Aminosäurestoffwechsel
Fettsäureprofil (Omega-3)	Stabilisierung der Zellmembranen Antioxidativer Zellschutz Immunmodulatorische Wirkung bei Entzündungsprozessen
Zelluläres Immunprofil	Differenzierung der T-Helferzellen Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) Thymusreserve
Humorale Immunparameter	Entzündungsstatus (silent inflammation) Immunglobulin-Status Aktivierungszustand des zellulären Immunsystems
Cardio-Check Profile	Kardiovaskuläres Risiko Thromboserisiko Intravasaler Entzündungsstatus
Metabolisches Syndrom Profil	Diabetische Stoffwechsellage Neigung zu Übergewicht Intravasaler Entzündungsstatus
Melatonin	Antientzündliche Kapazität Neuro- und psychoprotektive Wirkung Circadiane Rhythmik
Oxidativer Stress / Entgiftung	Oxidativer Stress Entgiftungskapazität Stimulation der Immunabwehrkräfte

LITERATUR

- Biesalski C, Bischoff SC et al. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer und der DGE, 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 2010.
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020, 12, 1181.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *Am. J Clin Nutr.* 83, 1505S–1519S, 2006.
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(4): 1033–1044.
- Classen HG, Gröber U, Kisters K. Zink – Das unterschätzte Element. *Med Monatsschr Pharm,* 2020; 43: 149–158.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020; 34(2): 1.
- Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and Biosynthesis. *Mol Aspects Med.* 2009; 30 (1–2): 1–12.
- Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8).
- Holick MF, Vitamin D deficiency. *N Engl J Med,* 2007; 357(3): 266–281.
- Huang Z, Liu Y Qi G, Brand D, Zheng SG. Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med.* 2018; 7(9). E258
- Imdad A, Mayo-Wilson E, Herzer K, Bhutta ZA. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD008524.
- Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Enhancing Immunity in Viral Infections, with special emphasis on COVID-19: A Review *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Apr 16; 14(4): 367–382.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020, Published Online May 11, 2020
- Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 1996; 93(8): 3704–3709.
- Mawson AR. Role of fat-soluble Vitamins A and D in the Pathogenesis of Infuenza. A new Perspective. *ISRN Infectious Diseases* Volume 2013.
- McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus. *Prog Cardiovasc Dis.* Published online February 12, 2020.
- McGlashan EM, Nandam LS, Vidafar P, Mansfield DR, Rajaratnam SMW, Cain SW. The SSRI citalopram increases the sensitivity of the human circadian system to light in an acute dose. *Psychopharmacology (Berl).* 2018; 235(11): 3201–3209.
- Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, DufRASne I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions *Molecules* 2013 Mar 13; 18(3): 3292–311.
- Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, Murabito P, Carotenuto M, Messina A, Pisanelli D, Valenzano A, Cibelli G, Scarinci A, Monda M, Sessa F. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3104.
- Mousavi S, Bereswill S, Heimesaat MM. Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2019; 9(3): 73–79.
- Patel N, Penkert RR, Jones BG et al. Baseline Serum Vitamin A and D Levels Determine Benefit of Oral Vitamin A&D Supplements to Humoral Immune Responses Following Pediatric Influenza Vaccination. *Viruses.* 2019 Sep 30; 11(10).
- Sinha R, Sinha I, Calcagnotto A, Trushin N, Haley JS, Schell TD, Richie J Jr. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *Eur J Clin Nutr.* 2018 January; 72(1): 105–111.
- Zhang R, Wang X, Ni L et al. COVID-19: melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci.* Published online March 23, 2020.
- Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020 Apr 28.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, Wang X, Yuan J, Li T, Li J, Qian S, Hong C, Wang F, Liu Y, Wang Z, He Q, Li Z, He B, Zhang T, Fu Y, Ge S, Liu L, Zhang J, Xia N, Zhang Z. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 28.