ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ,

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

«Διερεύνηση της συμβολής της “μεσογειακής διατροφής” στην πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου covid-19»

Ερμίδη Ηλιάνα - ΥΔ 2648

Επιβλέπων Καθηγητής

Φραγκιαδάκης Γεώργιος Α.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ

Η επιστήμη της διατροφής, όπως και κάθε επιστήμη, εξελίσσεται μέσω της έρευνας. Ανακαλύπτονται νέα δεδομένα που δημιουργούν γοργά εξελικτικά βήματα προς την ανεύρεση αποτελεσματικότερων τρόπων θεραπείας και παρέμβασης. Στόχος της Πτυχιακής Εργασίας είναι η καταγραφή, σε διεθνές επίπεδο, της συσχέτιση της Μεσογειακής Διατροφής με τον COVID-19, καθώς και η ανάδειξη της πιθανής σημασία της καθ' όλα τα στάδια πρόληψης και καταπολέμησης της ασθένειας αυτής. Θα γίνει μια ολοκληρωμένη αναζήτηση της πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τη διατροφή και τη διατροφή κατά τη διάρκεια της πανδημίας πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως οι MEDLINE, PubMed, Google Scholar και Research Gate. Η μελέτη των διατροφικών συμπεριφορών είναι χρήσιμη στη κατανόηση της σχέσης μεταξύ διατροφής και υγείας, καθώς και στο σχεδιασμό στρατηγικών για την αντιμετώπιση των διατροφικών ζητημάτων που απασχολούν σε παγκόσμιο επίπεδο, Η μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από κατανάλωση μεγάλης ποικιλίας τροφίμων τόσο ανάμεσα στις ομάδες τροφίμων όσο και μέσα στις ομάδες. Η μεγάλη αυτή ποικιλία στην διατροφή φαίνεται να επηρεάζει το εντερικό μικροβίωμα και να διεγείρει την ανοσολογική αντίδραση του ανθρώπου.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 6

ABSTRACT 7

ΕΙΣΑΓΩΓΗ 8

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΉ ΔΙΑΤΡΟΦΉ 16

1.1 Ορισμός Μεσογειακής Διατροφής 16

1.1.1 Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής 17

1.2 Βασικές Ομάδες Τροφίμων και η Διατροφική τους Αξία 19

1.2.1 Θαλασσινά 19

1.2.2 Όσπρια 20

1.2.3 Λαχανικά 21

1.2.4 Φρούτα 24

1.2.4.1 Ελαιόλαδο 26

1.2.4.2 Κρασί 27

1.3 Οφέλη υγείας 28

1.3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα 28

1.3.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 29

1.3.3 Παχυσαρκία 30

1.3.4 Καρκίνος 31

1.3.5 Γνωσιακή λειτουργία 33

1.3.6 Γενικότερα οφέλη - Μακροζωία 35

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. COVID-19 37

2.1 Ορισμός Coronavirus Disease-2019 (Covid-19) 37

2.2 Ιστορική Αναδρομή - Επιδημιολογικά δεδομένα 38

2.3 Μέτρα Πρόληψης-Αντιμετώπισης 40

2.3.1 Πρόληψη 40

2.3.2 Αντιμετώπιση 41
2.4 Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις 42
2.4.1 Αναπνευστικό σύστημα 43
2.4.2 Καρδιαγγειακό σύστημα 45
2.4.3 Αίμα 45
2.4.4 Γαστρεντερικό σύστημα 46
2.4.5 Λοιπές συνέπειες υγείας 47
2.5 Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις 47
2.5.1 Αναπνευστικό σύστημα 48
2.5.2 Καρδιαγγειακό σύστημα 48
2.5.3 Αίμα 49
2.5.4 Νευρολογικό σύστημα 50
2.5.5 Ψυχιατρικές παθήσεις 50
2.5.6 Γαστρεντερικό σύστημα 51
2.5.7 Λοιπές συνέπειες υγείας 51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΧΕΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΉΣ ΔΙΑΤΡΟΦΉΣ ΚΑΙ COVID-19 53
3.1 Ερευνητικές Μελέτες 53
3.2 Βιοχημικά Μονοπάτια 57
3.2.1 Πολυφαινόλες 57
3.2.2 Ωμέγα 3 λιπαρά οξέα 61
3.2.3 Βιταμίνες 63
ΚΕΦΆΛΑΙΟ 4: ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΉ ΔΙΑΤΡΟΦΉ ΚΑΙ COVID-19 - ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΉ ΑΝΆΛΥΣΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΏΝ ΤΡΟΦΏΝ 65
4.1 Λαχανικά 65
4.2 φρούτα 67
4.2.1 Ελαιόλαδο 69

4.3 Όσπρια 70

4.4 Θαλασσινά 71

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ 73

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 74

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Μεσογειακή Διατροφή (ή Κρητική Διατροφή, ΚΔ) είναι μια δίαιτα που προέρχεται από διάφορες χώρες στα παράλια της μεσογείου και έχει θεμελιωθεί επιστημονικά από το 1950. Τα κύρια της χαρακτηριστικά είναι η κατανάλωση πολλών λαχανικών, φρούτων, οσπρίων και θαλασσινών και η επιλογή του ελαιόλαδου ως της κύριας πηγής λιπαρών. Όλα αυτά τα τρόφιμα αναφέρονται σε αμέτρητες έρευνες ως τροφές με μυριάδες οφέλη υγείας και προτείνεται η συχνή κατανάλωση τους για την εύρυθμη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Από την άλλη μεριά, ο ιός γνωστός ως SARS-CoV-2 αποτελεί μια από τις πιο έντονες προκλήσεις του παγκόσμιου συστήματος υγείας και από την εμφάνιση του μέχρι και σήμερα επέφερε πάνω από 7 εκατομμύρια θανάτους. Οι επιπτώσεις υγείας των ατόμων που νοσούν με κορονοϊό κυμαίνονται από ελαφριές: όπως βήχας και ρινική καταρροή έως και αρκετά σοβαρές όπως: ανεπάρκεια του αναπνευστικού συστήματος και καρδιαγγειακά νοσήματα. Ενάντια σε αυτά τα συμπτώματα η μεσογειακή διατροφή διαδραματίζει ένα αρκετά σημαντικό ρόλο όπως και τοποθετείται σε διάφορες μελέτες, οι οποίες μελετούν τις θετικές της επιδράσεις σε σχέση με τον ιό. Ειδικότερα, λαμβάνοντας τη οπτική των επιμέρους μικροθρεπτικών συστατικών που εμπεριέχονται στα τρόφιμα της ΜΔ/ΚΔ, τονίζεται ακόμη περισσότερο η σημασία της δράσης τους έναντι στον ιό και στις παρενέργειες του. Τέλος, η ίδια σχέση επιβεβαιώνεται και από την εξέταση των ερευνών οι οποίες συνδέουν την υψηλή κατανάλωση ορισμένων κύριων κατηγοριών τροφίμων της ΜΔ/ΚΔ με ηπιότερη νόσηση από COVID-19.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Μεσογειακή ή Κρητική Διατροφή, COVID-19, νόσηση, επιπτώσεις υγείας

ABSTRACT

The Mediterranean diet (or Cretan Diet), is a diet that originated in various countries on the Mediterranean coast and has been scientifically established since 1950. Its main characteristics are the consumption of many vegetables, fruits, legumes and seafood and the choice of olive oil as the main source of fats. All these foods are mentioned in countless studies as foods with myriad health benefits and their frequent consumption is recommended for the proper functioning of the human body. On the other hand, the virus known as SARS-CoV-2 is one of the most acute challenges to the global health system and since its emergence it has caused over 7 million deaths. The health effects of people sick with coronavirus range from mild: such as cough and rhinorrhea to quite severe such as: respiratory failure and cardiovascular diseases. Against these symptoms the Mediterranean diet (or CD), plays a fairly important role as it is placed in several studies, which research its positive effects in relation to the virus. In particular, taking the perspective of the individual micronutrients contained in MD/CD foods, the importance of their action against the virus and its side effects is further emphasized. Finally, the same relationship is confirmed by an examination of studies that link high consumption of certain main categories of MD/CD foods with milder COVID-19 disease.

KEYWORDS: Mediterranean or Cretan Diet, COVID-19, disease, health effects

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τον Δεκέμβριο του 2019, οι κινέζικες υγειονομικές αρχές διεξήγαγαν ενδελεχή έρευνα για την κατανόηση και τη διαχείριση μιας επιδημίας πνευμονίας με άγνωστη προέλευση(C. Wang *et al.*, 2020). Στις 30 Ιανουαρίου 2020, η συγκεκριμένη ασθένεια εμφανίστηκε στο παγκόσμιο προσκήνιο ως ο ιός γνωστός και ως Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), όταν ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κήρυξε παγκόσμια κατάσταση έκτακτης ανάγκης λόγω της επιδημίας του νέου αυτού κορονοϊού στη Γουχάν, μια πόλη που βρίσκεται στην επαρχία Χουμπέι της Κίνας (WHO, 2020a). Ενώ στις 11 Μαρτίου 2020, ο ΠΟΥ αναγνώρισε ότι το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο κορονοϊού 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ή αλλιώς SARS-CoV-2 έχει εξαπλωθεί παγκοσμίως με ραγδαίους ρυθμούς και τον κήρυξε ως πανδημία (WHO, 2020b). Εώς και τις 27 Νοεμβρίου 2023, ο δείκτης του ΠΟΥ που εξειδικεύεται στην καταμέτρηση περιστατικών COVID-19, μετρά περισσότερα από 770 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα παγκοσμίως και περισσότερους από 6,9 εκατομμύρια θανάτους (WHO, 2023b).

Οι κορονοϊοί, μέλη της οικογένειας Coronaviridae, προκαλούν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος σε θηλαστικά όπως νυχτερίδες και καμήλες, καθώς και σε είδη πτηνών (Fehr *et al.*, 2015). Οι εκδηλώσεις και η συγγένεια με τους ιστούς των λοιμώξεων από κορονοϊούς μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων ειδών ξενιστών. Στον άνθρωπο, οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να παρουσιάζουν συμπτώματα ή να συνδέονται με πυρετό, βήχα, δυσκολία στην αναπνοή και γαστρεντερικές ενοχλήσεις (Chen *et al.*, 2020). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδίως σε ηλικιωμένα και ανοσοκατεσταλμένα άτομα, οι λοιμώξεις από κορονοϊό μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή πνευμονία και στη συνέχεια στο θάνατο του ασθενή (Luo *et al.*, 2020; Fung *et al.*, 2021). Επιπλέον ένα διαδεδομένο φαινόμενο, το Long COVID επηρεάζει ένα στα πέντε άτομα που έχουν διαγνωστεί ως "θετικά" με COVID-19, στα οποία σημειώνεται επιμονή και επανεμφάνιση συμπτωμάτων ανεξάρτητα από την κατάσταση του ιού του ατόμου (Shah *et al.*, 2021). Η συνεχής παρακολούθηση ασθενών που αναρρώνουν από COVID-19 αποκαλύπτει ότι τα συμπτώματα μπορεί να παραμείνουν για εβδομάδες ή και μήνες μετά την αρχική μόλυνση.

Αξιοσημείωτο αποτελεί και το γεγονός ότι το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία επηρέασαν αρνητικά στην ευαισθησία ενάντια στον κορονοϊό, όπου οι πιο δυσμενείς

συνέπειες του σχετίζονται με υψηλότερο ΔΜΣ (João de Siqueira *et al.,*, 2020). Ειδικότερα μεταξύ ατόμων με ΔΜΣ άνω των 30 kg/m² εγκυμονούν αυξημένοι κίνδυνοι οι οποίοι σχετίζονται με πιθανές εκβάσεις όπως η νοσηλεία, οι ιατρικές επιπλοκές, η εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και η σχεδόν τριπλάσια αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας που σχετίζεται με το COVID-19 (Du *et al.,*, 2021). Ενώ έρευνες δείχνουν πως ο υψηλός ΔΜΣ θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση συνδρόμου Long COVID (Vimercati *et al.,*, 2021).

Οι κυριότερες δημοσιεύσεις με γενικές περιγραφές της μεσογειακής διατροφής (ΜΔ/ΚΔ) δίνουν έμφαση στις ίδιες βασικές ομάδες τροφίμων και εστιάζουν περισσότερο στην συχνότητα κατανάλωσης τους παρά στον καταμερισμό μερίδων (Davis *et al.,*, 2015). Πιο συγκεκριμένα, συνιστούν:

- Υψηλή κατανάλωση έξτρα παρθένου ελαιολάδου, λαχανικών, φρούτων, δημητριακών, και ξηρών καρπών.
- Μέτρια κατανάλωση θαλασσινών, κρέατος, γαλακτοκομικών προϊόντων και κόκκινου κρασιού.
- Χαμηλή κατανάλωση αυγών και γλυκών.

Εισαγωγή

Από την αρχή της πανδημίας της νόσου του κορονοϊού-2019 (COVID-19) τον Δεκέμβριο του 2019 και μέχρι τα τέλη Οκτωβρίου 2021 είχαν γνωστοποιηθεί περισσότερες από 245 εκατομμύρια μολύνσεις από τον ιό SARS-CoV-2 και σχεδόν 5 εκατομμύρια θάνατοι (Perez-Araluce *et al*., 2022, Dong *et al.,* 2019). Είναι πλέον γνωστό ότι ο ιός SARS-CoV-2 μεταδίδεται κυρίως μέσω του αέρα και, ως εκ τούτου, τα πιο σημαντικά προληπτικά μέτρα για την αποφυγή της εισπνοής του ιού είναι η φυσική απόσταση, η χρήση μασκών και ο επαρκής αερισμός (Perez-Araluce *et al*., 2022, CDCP 2019). Ωστόσο, υπάρχουν άλλοι παράγοντες που δεν σχετίζονται με την υγιεινή που μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης ή των σχετικών κλινικών επιπλοκών της. Καθώς υπάρχουν ορισμένες συν-νοσηρότητες που σχετίζονται σαφώς με τον COVID-19, όπως η καρδιαγγειακή νόσο (CVD), ο διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση ή η παχυσαρκία (Cunningham *et al*., 2019, Merino *et al.,* 2021, Gleeson *et al*., 2021, James *et al.,* 2021, Frates *et al*., 2020), μακροπρόθεσμα, η προηγούμενη τήρηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και διατροφής θα

μπορούσε να μειώσει την ευπάθεια των ατόμων να αποκτήσουν τη μόλυνση μειώνοντας την επιβάρυνση αυτών των χρόνιων καταστάσεων.

Βασικό συστατικό ενός υγιεινού τρόπου ζωής είναι μια ισορροπημένη και υγιεινή διατροφή, η οποία με τη σειρά της συνδέεται με επαρκή ανοσοαπόκριση, καθώς και με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες για τη μείωση του κινδύνου λοιμώξεων (Suardi *et al.,* 2020, Detopoulou *et al*., 2021, De Araújo Morais *et al*., 2021, Jayawardena *et al.,* 2020, Santos 2021, Moludi *et al*., 2021). Ως εκ τούτου, τόσο η έμφυτη όσο και η προσαρμοστική λειτουργία του ανοσοποιητικού κυττάρου έναντι της εισόδου και της αναπαραγωγής του SARS-CoV-2 και της καταιγίδας κυτοκινών που παράγεται από αυτή τη μόλυνση μπορούν να βελτιωθούν και να ρυθμιστούν από την επίδραση μιας κατάλληλης διατροφικής κατάστασης, σε άτομα που δεν διατρέχουν κίνδυνο καθώς και εκείνων με συν-νοσηρότητες (Soy *et al*., 2020). Επιπλέον, η διατροφή είναι γνωστό ότι ασκεί επίδραση στην ανθρώπινη μικροχλωρίδα του εντέρου, η οποία με τη σειρά της μπορεί να συσχετιστεί με τον κίνδυνο απόκτησης του ιού ή την ανάπτυξη συμπτωμάτων μετά τη μόλυνση (Walton *et al*., 2021, Merra *et al.,* 2021).

Η επίδραση της διατροφής στις λοιμώξεις του αναπνευστικού έχει περιγράφει προηγουμένως (Beck *et al*., 2003, Vaghari-Tabari *et al.,* 2021). Έτσι, στις αρχές Ιουνίου 2020, το Γραφείο της Περιφέρειας Ανατολικής Μεσογείου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας δημοσίευσε τις «Διατροφικές συμβουλές για ενήλικες κατά τη διάρκεια της επιδημίας COVID-19» υποστηρίζοντας τη συνάφεια της διατροφής με την πανδημία (WHO 2021). Επιπλέον, από την αρχή της πανδημίας, πραγματοποιήθηκαν έρευνες παρατήρησης και παρεμβατικές μελέτες με επίκεντρο τις διατροφικές πτυχές για την εύρεση περαιτέρω μη φαρμακολογικών επιλογών και την πρόληψη ή τη μείωση των επιπτώσεων της λοίμωξης SARS-CoV-2 στην υγεία. Αρχικά αναλύθηκαν κυρίως τα μικροθρεπτικά συστατικά, ιδιαίτερα οι βιταμίνες (Peng 2020, Meltzer *et al.,* 2020). Στη συνέχεια, αξιολογήθηκαν οι αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντι-ικές δραστηριότητες ορισμένων θρεπτικών ουσιών και τροφίμων (James *et al.,* 2023, Meltzer *et al.,* 2020, Skrajnowska *et al*., 2021, Iddir *et al*., 2020, Rizzo *et al*., 2020, Tavakol *et al*., 2021, Chandrashekharaiah *et al*., 2021, Vu *et al.,* 2021, Haupt-Jorgensen & Buschard 2020, Abdulah & Hassan 2020, Batiha *et al.,* 2021, Louca *et al.,* 2021, Kim *et al.,* 2021, Majumder *et al.,* 2021). Λιγότερα στοιχεία είναι διαθέσιμα για την επίδραση των πλήρων

διατροφικών προτύπων στον COVID-19 (Merino *et al.,* 2021, Perez-Araluce *et al.,* 2021, Mohseni *et al.,* 2021, El Khoury & Julien 2021, Ahmadi *et al.,* 2021, Trujillo-Mayol *et al.,* 2021) και οι περισσότερες δημοσιευμένες αναφορές για τα διατροφικά πρότυπα σχετίζονται με τις αλλαγές στη διατροφή που προκαλούνται από την πανδημία ή το lockdown.

Σε μια προηγούμενη αξιολόγηση της προοπτικής κοόρτης της SUN ("Seguimiento Universidad de Navarra"), η ερευνητική ομάδα του Perez-Araluce (Perez-Araluce *et al.,* 2022) ήταν πρωτοπόρος στην αναφορά ότι η καλύτερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο COVID-19 μεταξύ των μη-επαγγελματιών υγείας (Perez-Araluce et al., 2022). Στη συνέχεια, αρκετές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικές χώρες ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα (Ponzo et al., 2021). Η μελέτη που αναφέραμε προηγουμένως (Perez-Araluce *et al.,* 2022) αξιολόγησε μόνο το συνολικό διατροφικό πρότυπο (όχι κάθε συγκεκριμένο συστατικό της μεσογειακής διατροφής) και μόνο τον κίνδυνο απόκτησης της λοίμωξης, όχι τη σοβαρότητά της. Έτσι, ο στόχος της παρούσας καταγραφής είναι να αναλύσει την επίδραση καθενός από τα συστατικά της Μεσογειακής Διατροφής (ή Κρητικής Διατροφής) και ορισμένων άλλων συγκεκριμένων τροφών στη μόλυνση από τον COVID-19 αλλά και στη σοβαρότητά της (Perez-Araluce *et al.,* 2022).

Όπως είχε δημοσιευθεί προηγουμένως (Perez-Araluce et al., 2021), η Μεσογειακή Διατροφή (MedDiet) έδειξε σημαντική προστατευτική δράση έναντι του COVID-19. Εδώ αναζητούμε περαιτέρω την επίδραση του MedDiet στον COVID-19, λαμβάνοντας υπόψη νέους ορισμούς της νόσου, καθώς και συμπεριλαμβανομένης της σοβαρότητας ως έκβασης. Αυτό το διατροφικό μοτίβο θεωρείται ότι παραμένει προστατευτικό όταν εκτός από ένα θετικό τεστ για τον COVID-19, συμπεριλαμβάνει και ιατρική διάγνωση (Perez-Araluce *et al.,* 2022).

Η Μεσογειακή Διατροφή έχει χαρακτηριστεί κυρίως από τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, τη ρύθμιση της εντερικής μικροχλωρίδας και την ανοσο-προστατευτική δράση, η οποία μπορεί να προστατεύει από τον COVID-19 (Merra et al., 2021, Iddir et al., 2024), ενώ επιπλέον, τα οφέλη της έχουν αποδοθεί σε αυτά τα χαρακτηριστικά και για πολλά μη-μεταδοτικά ασθένειες (Martínez-González *et al.,* 2006). Ωστόσο, όταν η επίδραση στη

συχνότητα εμφάνισης του COVID-19 έχει αναλυθεί για μεμονωμένα τρόφιμα, συνολικά, δεν έχουν βρεθεί σημαντικές συσχετίσεις (Perez-Araluce *et al*., 2022).

Μεταξύ των διαφορετικών ομάδων τροφίμων που περιλαμβάνονται στο διατροφικό μεσογειακό πρότυπο που ορίζει η Α. Τριχοπούλου (Trichopoulou *et al*., 2003), το μόνο αποτέλεσμα που μπορεί να επισημανθεί είναι η επιζήμια επίδραση των ολόπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων. Βρέθηκε μια σημαντική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής κατανάλωσης ολόπαχων γαλακτοκομικών προϊόντων και του χαμηλότερου κινδύνου θετικού τεστ για τον COVID-19 καθώς και του συμπτωματικού COVID-19. (Perez-Araluce *et a*l., 2022). Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για αυτές τις συσχετίσεις. Η επίδραση των γαλακτοκομικών στον COVID-19 εστιάζεται σε μεγάλο βαθμό στα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση, κυρίως σε αυτά που περιλαμβάνουν Προβιοτικά, κάτι που δεν συνάδει με τα αποτελέσματά μας και σχετίζεται με ενισχυμένη ανοσία και χαμηλότερο κίνδυνο μολυσματικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του COVID-19 (κυρίως με βάση τη διαμόρφωση του εντερικού μικροβιώματος) (Gouda *et al*., 2021, Paparo *et al.,* 2021). Ομοίως, υπάρχουν στοιχεία για τον ανοσο-τροποποιητικό ρόλο του νωπό αγελαδινό γάλα στις αναπνευστικές λοιμώξεις (50), και ακόμη και μια πρόσφατη δημοσίευση έδειξε επίσης δραστηριότητα κατά του SARS-CoV-2 ορισμένων βιοενεργών πεπτιδίων που προέρχονται από γάλα (Gouda et al., 2021, Perdijk et al., 2018). Ωστόσο, υπάρχουν και δημοσιεύσεις που περιγράφουν μηχανισμούς που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τέτοια ευρήματα. Για παράδειγμα, ορισμένοι συγγραφείς έχουν περιγράψει την πιθανότητα απόκτησης του SARS-CoV-2 μέσω μόλυνσης από γαλακτοκομικά προϊόντα (Norouzbeigi *et al*., 2021, Yekta *et al*., 2021).

Μια άλλη μελέτη, αν και οικολογικής σχεδίασης (συσχέτισης), η οποία ανέλυσε τη συσχέτιση μεταξύ διαφορετικών τροφίμων και θρεπτικών συστατικών με τη μόλυνση από τον COVID-19 και τη θνησιμότητα παγκοσμίως, διαπίστωσε ότι οι χώρες με υψηλότερη πρόσληψη ασβεστίου είχαν υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης (Abdulah & Hassan 2020). Οι συγγραφείς βρήκαν επίσης αυξημένο ποσοστό μολύνσεων για αυξημένη κατανάλωση γάλακτος. Η Ισπανία είναι μια χώρα με υψηλή συχνότητα του COVID-19 και συγκαταλέγεται επίσης στις χώρες με την υψηλότερη κατανάλωση γάλακτος παγκοσμίως (FAO 2017), επομένως αυτή η πιθανή οικολογική εξήγηση θα μπορούσε να αναλυθεί περαιτέρω.

Μια άλλη σχετική υπόθεση, που επίσης πρόσφατα περιεγράφηκε από τους Deschasaux-Tanguy *et al.,* (2021), θα μπορούσε να οφείλεται στην περιεκτικότητα σε ασβέστιο των γαλακτοκομικών προϊόντων. Διαφορετικές μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ των επιπέδων ασβεστίου και του COVID-19 (Deschasaux-Tanguy *et al*., 2021, Zhou *et al.,* 2020), αν και ο μηχανισμός της αιτιώδους σχέσης δεν είναι ακόμη σαφής. Για άλλους ιούς, συμπεριλαμβανομένων των SARS-CoV και MERS-CoV, το ασβέστιο παίζει σημαντικό ρόλο στη μολυσματικότητα και την αναπαραγωγή τους (Di Filippo *et al.,* 2020, Torres *et al.*, 2021, Marazuela *et al.,* 2020). Ομοίως, η χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και κατά συνέπεια τα χαμηλότερα επίπεδα ασβεστίου θα μπορούσαν να περιορίσουν την είσοδο και την αναπαραγωγή του SARS-CoV-2. Επίσης, έχει περιγραφεί προστατευτική δράση της βιταμίνης D έναντι του SARS-CoV-2 ως αποτέλεσμα των ανοσο-τροποποιητικών της ιδιοτήτων σε μακροφάγα, μονοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα και Τ και Β λεμφοκύτταρα (Polzonetti *et al*., 2020, Bennouar *et al.,* 2021). Καθώς υπάρχουν λίγα σταθερά στοιχεία σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ των γαλακτοκομικών προϊόντων και του COVID-19, θα πρέπει να διερευνηθούν πιο εύλογες εξηγήσεις, βιολογικοί και διατροφικοί μηχανισμοί για να εξηγηθεί αυτή η συσχέτιση. Εκτός από το γιαούρτι, η ειδική επίδραση άλλων γαλακτοκομικών προϊόντων που δεν έχουν αναλυθεί σε αυτή την εργασία θα πρέπει να μελετηθεί λεπτομερέστερα. Αυτό θα μπορούσε να βοηθήσει στην κατανόηση της παρατηρούμενης επίδρασης για τα γαλακτοκομικά (Perez-Araluce *et al*., 2022).

Όσον αφορά τις άλλες ομάδες τροφίμων, για τα όσπρια, αναφέρεται σημαντική προστατευτική δράση, μόνο για τη σοβαρότητα του COVID-19. Για τα υπόλοιπα συστατικά, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση. Για το ελαιόλαδο, παρά την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση του, δεν παρατηρήθηκε ατομική επίδραση. Αυτό θα μπορούσε εν μέρει να εξηγηθεί από το γεγονός ότι αυτά τα αποτελέσματα εντοπίζονται κυρίως στο εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο. Αυτός ο τύπος λαδιού, που έχει υψηλότερο ασαπωνοποίητο κλάσμα όπου βρίσκονται τα συστατικά (βιταμίνες, πολυφαινόλες) που δίνουν αυτές τις ιδιότητες στο εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο (Majumder *et al*., 2021). Τα ίδια απροσδόκητα αποτελέσματα με το ελαιόλαδο βρέθηκαν για τα λαχανικά, τα φρούτα και τους ξηρούς καρπούς. Τα αποτελέσματά αυτά δεν είναι συνεπή με αυτά που βρέθηκαν από αναλύσεις στη Biobank του Ηνωμένου Βασιλείου σε ότι αφορά τη συσχέτιση διαφορετικών ομάδων τροφίμων και τα περιστατικά COVID-19. Έδειξαν ότι η υψηλότερη

κατανάλωση λαχανικών συσχετίστηκε, ανεξάρτητα, με χαμηλότερες πιθανότητες για COVID-19, κάτι που θα μπορούσε να εξηγηθεί από τις αντιφλεγμονώδεις και αντι-ικές ιδιότητές τους. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν επίσης μελέτες που έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ της υψηλότερης κατανάλωσης φρούτων και της μόλυνσης από SARS-CoV-2 (Majumder et al., 2021).

Τα ψάρια και τα δημητριακά έχουν προστατευτικά συστατικά, αλλά δεν δείχνουν υποχρεωτικά σημαντική συσχέτιση με τις διαγνώσεις COVID-19 (Majumder *et al.,* 2021). Ίσως να αναμένεται μια επίδραση λόγω της περιεκτικότητάς τους σε βιταμίνη D ή ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, η οποία έχει δείξει κάποια επίδραση στον COVID-19 ή ως αποτέλεσμα της επίδρασής τους στην έκφραση των προ- και αντιφλεγμονωδών κυτοκινών (Rubin 2021,) Grant *et al.*, 2020. Όσον αφορά ιδιαίτερα τα δημητριακά, έχει περιγραφεί μια αντιφλεγμονώδης δράση που σχετίζεται με τη ζύμωση των ινών τους από τη μικροχλωρίδα του εντέρου.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματά συνήθως επικεντρώνονται σε συμμετέχοντες που δεν ασχολούνται με την υγεία. Θεωρήθηκε ότι τα γενικά χαρακτηριστικά αυτού του πληθυσμού ήταν παρόμοια με εκείνα των μη-εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και ότι το προσωπικό υγειονομικής περίθαλψης διέτρεχε/διατρέχει πρόσθετο κίνδυνο για COVID-19 (Pollán *et al*., 2020, Elfström *et al*., 2021). Αυτή η προσέγγιση έχει ληφθεί υπόψη για να ξεπεραστεί ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς, που αφορά την αυστηρότητα της συμμόρφωσης με μη φαρμακολογικά προληπτικά μέτρα (μάσκες, φυσική απόσταση, πλύσιμο χεριών και εξαερισμός) (Perez-Araluce *et a*l., 2022).

Τέλος, θεωρείται ότι η επίδραση του πλήρους μεσογειακού διατροφικού προτύπου είναι πιο σημαντική από αυτή των επιμέρους ομάδων τροφίμων του. Η επίδραση της μεσογειακής διατροφής είναι η συνδυαστική επίδραση όλων των συστατικών της, τα οποία μπορούν να συνδυαστούν και να ενισχύσουν το ένα το άλλο. Αναμφίβολα, η σύσταση ενός ολοκληρωμένου διατροφικού προτύπου είναι πολύ πιο αποτελεσματική από αυτή των μεμονωμένων τροφών (Perez-Araluce *et a*l., 2022).

Πολυάριθμες μελέτες σχετικά με την μεσογειακή διατροφή έχουν καταδείξει τις προστατευτικές επιδράσεις της κατά της παχυσαρκίας, ενώ ταυτόχρονα την έχουν συνδέσει με μια πληθώρα προτερημάτων υγείας όπως με μειωμένα ποσοστά

θνησιμότητας και εμφάνισης περιστατικών στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικών επεισοδίων, χαμηλότερο κίνδυνο διαβήτη και μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης ήπιας γνωστικής εξασθένησης (Martínez-González *et al.,* 2008; Fung *et al.,* 2009; Scarmeas *et al.,* 2009; Agnoli *et al.,* 2018). Ειδικότερα τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 6, που παρατηρούνται συνήθως σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19, φαίνεται να μετριάζονται με την υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής (Fedullo *et al.,* 2021). Επομένως, φαίνεται ότι η υιοθέτηση της ΜΔ/ΚΔ θα μπορούσε να μετριάσει την πιθανότητα εμφάνισης σοβαρότερων συμπτωμάτων του COVID-19.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η συσχέτιση της Μεσογειακής διατροφής, σε συνδυασμό με τα ευεργετήματα που προσφέρει, στο πλαίσιο αντιμετώπισης του COVID-19 και των συμπτωμάτων του. Σε αυτήν την πτυχιακή θα αναλυθεί ενδελεχώς η μεσογειακή διατροφή και θα γίνει αναφορά στον SARS-CoV-2, στην προέλευση και στα χαρακτηριστικά του ενώ με την χρήση των κατάλληλων ερευνών θα αναδειχθεί η συσχέτιση μεταξύ των δύο.

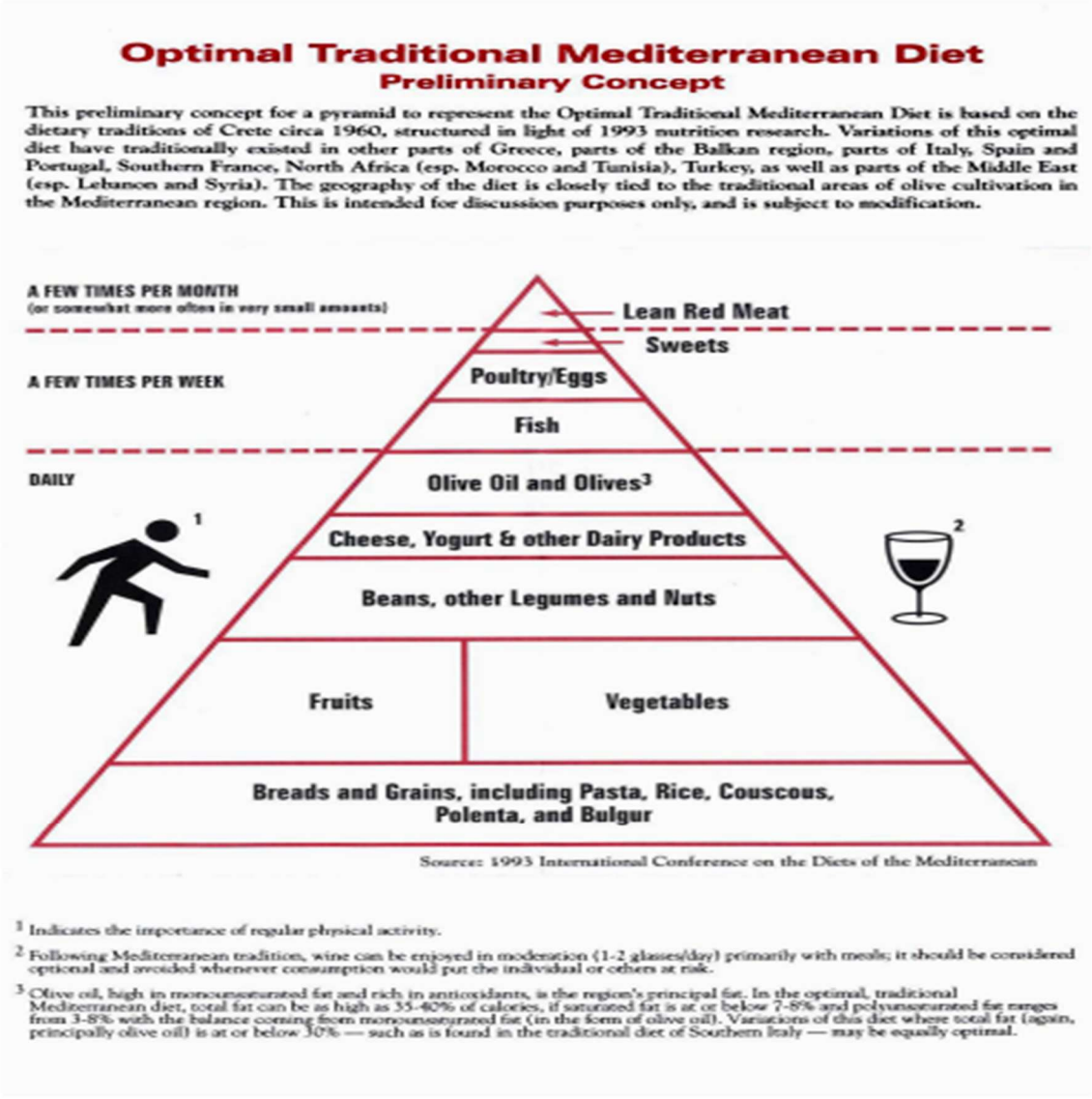
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΉ ΔΙΑΤΡΟΦΉ

1.1 Ορισμός Μεσογειακής Διατροφής

Η παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή (ΜΔ/ΚΔ) είναι η κληρονομιά χιλιετιών ανταλλαγής ανθρώπων, πολιτισμών και τροφίμων όλων των χωρών γύρω από τις Μεσογειακές Ακτές. Από τη μελέτη των Επτά Χωρών στη δεκαετία του 1950 όπου μελετήθηκε ο ρυθμός θνησιμότητας σε ενήλικες ηλικίας 40-59 (Keys *et al.,*, 1986), εμφανίστηκε στο επιστημονικό προσκήνιο η ΜΔ/ΚΔ μαζί με τις κατηγορίες/είδη τροφίμων τα οποία καταναλώνονται με περισσότερη ή λιγότερη συχνότητα στην περιοχή της Μεσογείου. Με αυτό τον τρόπο, αποκτάται η γενική εικόνα της ΜΔ/ΚΔ ως ένα διατροφικό πρότυπο το οποίο αποτελεί βάση των διατροφικών συνηθειών κατά τη διάρκεια του εικοστού αιώνα σε όλες τις χώρες της περιοχής. Το πρότυπο αυτό έχει αφθονία φυτικών τροφών (φρούτα, λαχανικά, ψωμί, άλλες μορφές δημητριακών, πατάτες, ξηροί καρποί και όσπρια) εποχιακά φρέσκα και τοπικά καλλιεργούμενα τρόφιμα, φρέσκα φρούτα ως το τυπικό καθημερινό επιδόρπιο, με τα γλυκά που περιέχουν σάκχαρα ή μέλι να καταναλώνονται λίγες φορές την εβδομάδα και το ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους. Επιπλέον, τα γαλακτοκομικά προϊόντα (κυρίως τυρί και γιαούρτι) καταναλώνονται καθημερινά σε χαμηλές έως μέτριες ποσότητες, γίνεται υψηλή έως μέτρια πρόσληψη ψαριών και θαλασσινών, το λευκό κρέας καταναλώνεται σε χαμηλές έως μέτριες ποσότητες, η πρόσληψη αυγών να κυμαίνεται από μηδέν έως τέσσερα εβδομαδιαίως, ενώ το κόκκινο κρέας να καταναλώνεται σε χαμηλές ποσότητες και το κρασί ως η προτεινόμενη επιλογή για αλκοόλ με χαμηλές έως μέτριες ποσότητες, συνήθως με γεύματα (Kromhout *et al.,* 1989).

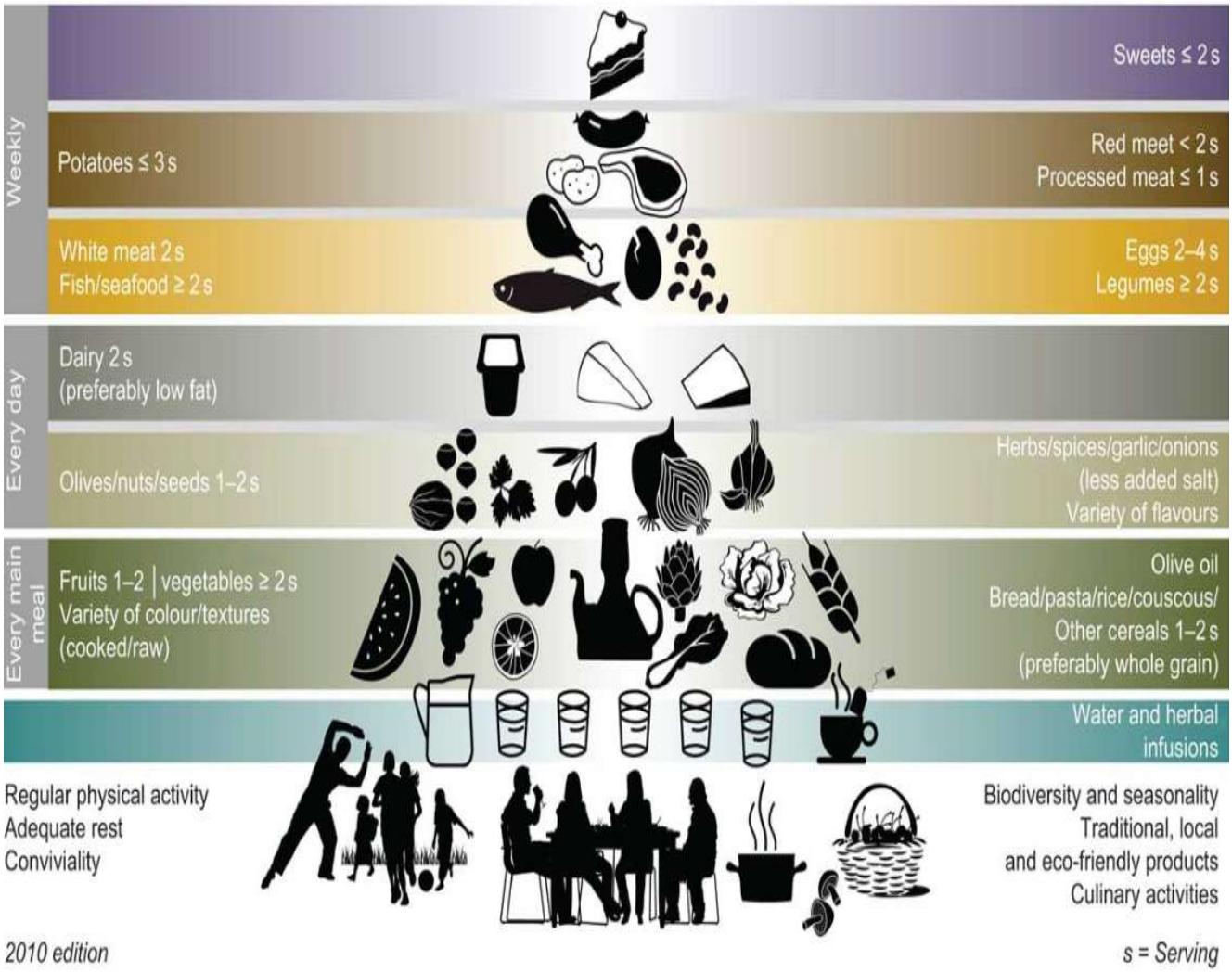
1.1.1 Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής

Η χρήση της πυραμίδας τροφίμων για την ανάδειξη της ΜΔ/ΚΔ τηρεί γενικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την επιλογή των τροφίμων και δεν καθορίζει τις ποσότητες τους. Η ανάπτυξη της πυραμίδας της μεσογειακής διατροφής διατυπώθηκε πρώτη φορά σε μελέτη, η οποία εκτελέστηκε στην περιοχή της Ελλάδας και της νότιας Ιταλίας κατά την δεκαετία του 60, υπό την αιγίδα της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Χάρβαρντ, του Ινστιτούτου "Oldways Preservation and Exchange Trust" και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ως μια πιο υγιεινή εναλλακτική λύση στην αρχική διατροφική πυραμίδα του USDA (Willett *et al.,* 1995).



Εικόνα 1. Η Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής του 1993 (Oldways, 2018)

Μεταγενέστερα, ολοκληρώθηκαν μελέτες έτσι ώστε να ευθυγραμμιστεί η πυραμίδα αυτή με τα πιο σύγχρονα μοντέλα διατροφής των λαών της Μεσογείου σε μια συλλογική προσπάθεια, στην οποία συμμετείχαν ειδικοί σε θέματα διατροφής, κοινωνιολόγοι, ανθρωπολόγοι και γεωπόνοι (Bach-Faig *et al.,* 2011). Η ανανεωμένη πυραμίδα διατηρεί την αρχική δομή αποκτώντας μεγαλύτερη λεπτομέρεια στην κατανομή ορισμένων τροφίμων, ενώ συνεχίζει να δίνει έμφαση στα βασικά τρόφιμα φυτικής προέλευσης, συμπεριλαμβανομένων των δημητριακών, των φρούτων και των λαχανικών, στη βάση, ενώ τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται σε μέτριες και χαμηλές ποσότητες τοποθετούνται στα ανώτερα επίπεδα.



Εικόνα 2. Η Ανανεωμένη Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής (Bach-Faig *et al.,*, 2011).

1.2 Βασικές Ομάδες Τροφίμων και η Διατροφική τους Αξία

1.2.1 Θαλασσινά

Οι ευρωπαϊκές μεσογειακές χώρες καταναλώνουν συλλογικά σχεδόν 7,5 εκατομμύρια τόνους διαφόρων ειδών θαλασσινών ετησίως, συμπεριλαμβανομένων κεφαλόποδων, καρκινοειδών, μαλακίων όπως τα δίθυρα, δημοφιλών ειδών όπως οι σαρδέλες, ο γαύρος, ο τόνος και ο ξιφίας και λοιπά πελαγικά και βενθοπελαγικά ψάρια (WWF, 2017). Τα θαλασσινά χαρακτηρίζονται από χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, ιδίως στον δείκτη της χοληστερόλης, και αποτελούν μια από τις σημαντικότερες πηγές ζωικών πρωτεϊνών υψηλής αξίας (Maulu *et al.,* 2021). Η περιεκτικότητα των ψαριών και των θαλασσινών σε πρωτεΐνες ποικίλλει σε διάφορα είδη, με τα μύδια να περιέχουν περίπου 12%, τα καρκινοειδή και τα κεφαλόποδα περίπου 16% και τα υπόλοιπα ψάρια κατά μέσο όρο περίπου 18% ενώ, συνήθως, έχουν περιεκτικότητα σε λιπαρά που κυμαίνεται σε σχεδόν μηδενικά ποσοστά της τάξης 1% έως 2%. (Oehlenschläger, 2012). Αυτή η πρωτεΐνη είναι γνωστή για την υψηλή πεπτικότητά της, η οποία αποδίδεται στη χαμηλή περιεκτικότητα σε συνδετικό ιστό που υπάρχει σε αυτά τα τρόφιμα. Επιπλέον, περιέχουν ένα ευρύ φάσμα βασικών μικροθρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων βιταμινών (D, A και B) και μετάλλων (π.χ. ασβέστιο, ιώδιο, ψευδάργυρος, σίδηρος και σελήνιο), γεγονός που τα καθιστά καλή επιλογή για μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή (Maulu *et al.,* 2021). Η σύνθεση των συστατικών αυτών μπορεί να διαφέρει από είδος σε είδος, για παράδειγμα λιπαρά ψάρια όπως ο σολομός, το σκουμπρί και ο τόνος διακρίνονται για την υψηλή περιεκτικότητά τους σε βιταμίνη D, ορισμένα μικρά ψάρια που περιέχουν βρώσιμα οστά, όπως οι σαρδέλες και ο κονσερβοποιημένος σολομός αποτελούν πλούσιες πηγές ασβεστίου, ποικιλίες οστρακοειδών όπως τα μύδια, τα όστρακα και τα στρείδια είναι ιδιαίτερα πλούσια σε σίδηρο και ψάρια όπως το σκουμπρί και ο μπακαλιάρος παρέχουν σημαντικές ποσότητες μαγνησίου (Balachandran, 2001). Ωστόσο, τα οφέλη για την υγεία από την κατανάλωση ψαριών έχουν συσχετιστεί κυρίως με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), ιδίως το ωμέγα 3 εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) που εμφανίζονται σε μεγάλες ποσότητες στα περισσότερα είδη ψαριών και θαλασσινών. (Pacetti *et al.,* 2010; Prato and Biandolino, 2012). Ιδίως τα πελαγικά ψάρια, όπως οι σαρδέλες, ο γαύρος και το σκουμπρί, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ωμέγα 3 λιπαρών οξέων, καθώς τα είδη αυτά

συγκεντρώνουν αποθέματα λιπιδίων στον μυϊκό τους ιστό (Lloret, 2010). Ο άνθρωπος διαθέτει μια περιορισμένη ικανότητα σύνθεσης αυτών των λιπαρών οξέων (FA), επομένως η διαιτητική πρόσληψη τους αποτελεί κρίσιμο στοιχείο της ανθρώπινης διατροφής (Ozogul *et al.,* 2011). Ως αποτέλεσμα, η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ/ΚΔ) συνήθως δεν περιορίζει τη συνολική κατανάλωση λίπους, αλλά αντιθέτως υποστηρίζει τις υγιέστερες επιλογές όσον αφορά τους τύπους λίπους που προσλαμβάνονται, αποθαρρύνοντας την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και υδρογονωμένων ελαίων (τρανς λιπαρά).

Η κύρια εστίαση της εβδομαδιαίας κατανάλωσης ψαριών στην ΜΔ/ΚΔ είναι δύο έως τρεις μερίδες την εβδομάδα χωρίς κάποιον περιορισμό στον τρόπο επεξεργασίας τους επιτρέποντας τόσο τα κονσερβοποιημένα όσο και τα φρέσκα ψάρια σαν αποδεκτές επιλογές (LDN, 2023).

1.2.2 Όσπρια

Τα όσπρια αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της Μεσογειακής Διατροφής αντιπροσωπεύοντας ένα ευρύ φάσμα διατροφικών πλεονεκτημάτων (NAUREEN *et al.*,, 2022), με τα κύρια είδη τους να είναι:

- Ρεβίθια
- Φακές
- Φασόλια
- Αρακάς
- Φάβα

Υπάρχουν αρκετές παρανοήσεις σχετικά με τις προκλήσεις της προετοιμασίας των οσπρίων παρόλο που στην πραγματικότητα η χρήση τους είναι αρκετά απλή και κατέχει πολλούς και διαφορετικούς ρόλους σε πολυάριθμες μαγειρικές δημιουργίες (Polak, Phillips and Campbell, 2015). Τα μαγειρεμένα όσπρια αποτελούν ένα χρήσιμο και αρκετά θρεπτικό συστατικό σαλάτας ή σούπας, προσφέροντας μια σημαντική πηγή πρωτεΐνης, ιδιαίτερα ωφέλιμη για χορτοφάγους η μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ντιπ (χούμους) και συνοδευτικό. Η χημική σύνθεση τους ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων τύπων σπόρων, με γενικά υψηλό μέσο ενεργειακό απόθεμα που κυμαίνεται από 330 έως 374 kcal ανά 100 g ξηράς ουσίας (FAO, 2021).Γενικότερα, τα όσπρια είναι γνωστά για την πλούσια

περιεκτικότητά τους σε πρωτεΐνες (η περιεκτικότητα των οσπρίων σε πρωτεΐνες ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ειδών και κυμαίνεται από 20% έως 35%) (FAO, 2021), σύνθετους υδατάνθρακες οι οποίοι σε αντίθεση με τους απλούς υδατάνθρακες, όπως τα σάκχαρα, χωνεύονται πιο αργά και απορροφώνται από το έντερο (Becerra-Tomás *et al.,* 2018) και φυτικές ίνες με το κλάσμα των διαλυτών ινών να είναι ιδιαίτερα υψηλό, αποτελώντας περίπου 16-20% (Bressani, Navarrete and Elias, 1984). Τα όσπρια παρέχουν επίσης πληθώρα ανθεκτικού αμύλου και βασικών μετάλλων, όπως ο σίδηρος, ο ψευδάργυρος και το ασβέστιο (FAO, 2021) ενώ όταν καταναλώνονται μαζί με τα δημητριακά και άλλες τροφές πλούσιες σε θειούχα αμινοξέα και τρυπτοφάνη, τα όσπρια χρησιμεύουν ως κρίσιμη πηγή απαραίτητων αμινοξέων (Boye, Zare and Pletch, 2010).

Οι ειδικοί συνιστούν την κατανάλωση τουλάχιστον τριών μερίδων οσπρίων την εβδομάδα σε κάθε εκδοχή της ΜΔ/ΚΔ (LDN, 2023). Επιπρόσθετα, σε άρθρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης με την εβδομαδιαία κατανάλωση οσπρίων ανά χώρα φαίνεται η έμπρακτη τήρηση των συνιστομένων μερίδων ειδικά στις μεσογειακές χώρες όπως η Ιταλία και η Ελλάδα και με τις μετρήσεις στην Ισπανία να περνούν τις 4 μερίδες (European Commission, 2024).

1.2.3 Λαχανικά

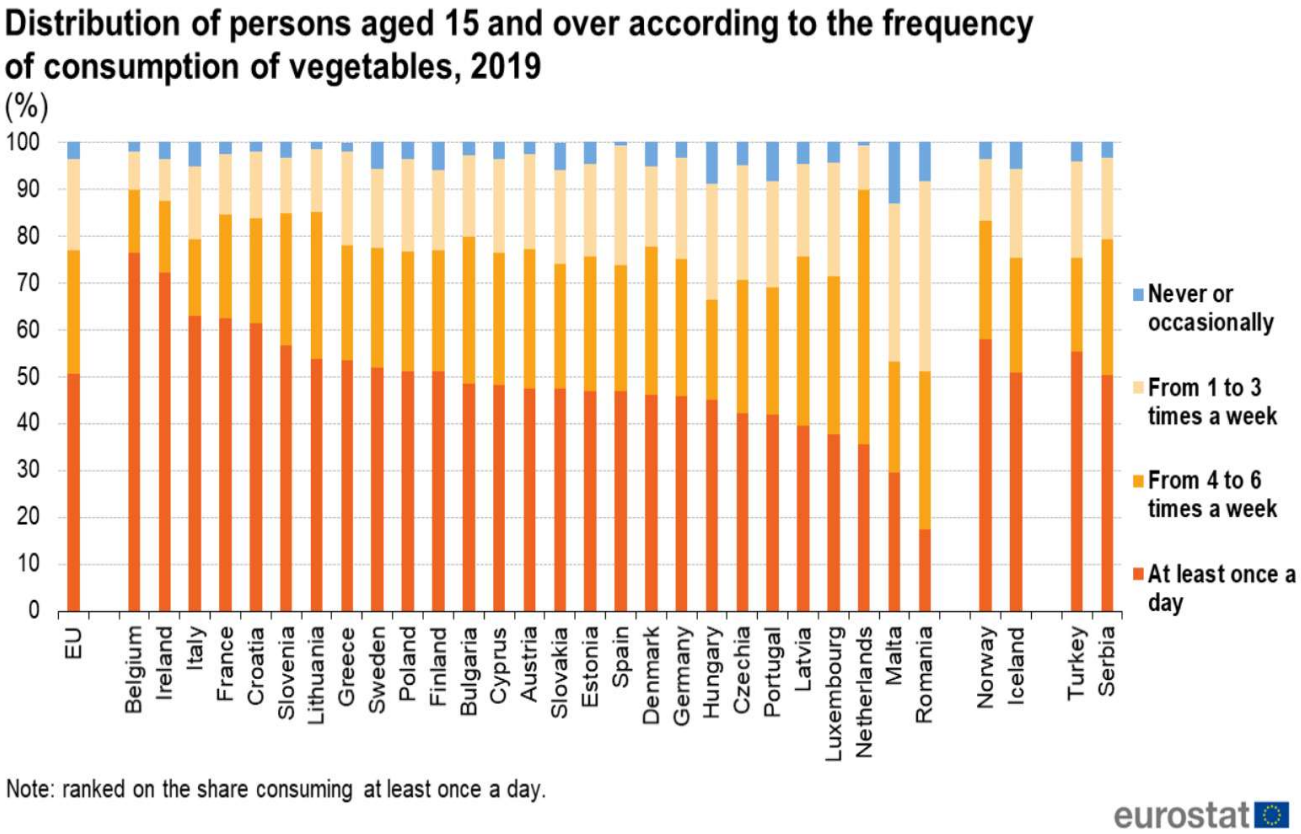
Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλών τοπικών ποικιλιών και επιλογών λαχανικών, κάθε μία από τις οποίες παρουσιάζει διαφορετικό σχήμα, χρόνο συγκομιδής, χρωματισμό και σχετικό διατροφικό και βιοενεργό προφίλ (Petropoulos *et al.,* 2019; Di Gioia *et al.,* 2020). Παραδείγματα περιλαμβάνουν την αγκινάρα και το κάρδαμο, τα καρότα, το ραδίκι και το μαρούλι από την οικογένεια Asteraceae, το μπρόκολο, το κουνουπίδι και το λάχανο από την οικογένεια Brassicaceae, το καλλιεργημένο και άγριο σκόρδο και το κρεμμύδι από την οικογένεια Liliaceae, οι κολοκύθες και τα κολοκύθια από την οικογένεια Cucurbitaceae και οι ντομάτες, οι πιπεριές και οι μελιτζάνες από την οικογένεια Solanaceous (Yildirim and Ekinci, 2022). Επιπλέον τα λαχανικά διαθέτουν το προτέρημα σε σχέση με τα υπόλοιπα τρόφιμα όντας πιο εύκολα αξιοποιήσιμα καθώς εμφανής απόδειξη αποτελεί η ποικιλία των μερών του ίδιου του λαχανικού το οποίο μπορεί να εκμεταλλευτεί σε μαγειρικές πρακτικές. Αυτά τα μέρη περιλαμβάνουν ρίζες, στελέχη, φύλλα ή μίσχους φύλλων, καρπούς και περιστασιακά

βρώσιμα άνθη ή ταξιανθίες όπως στη Νότια Ιταλία, για παράδειγμα, όπου το κολοκυθάκι καθώς οι μίσχοι, τα νεαρά φύλλα και τα άνθη του παραδοσιακά ενσωματώνονται μαζί με το ίδιο το κολοκυθάκι (Paris and Janick, 2005). Τα ευεργετήματα τα οποία φέρνουν τα λαχανικά στο κομμάτι της διατροφής είναι η μεγάλη ποσότητα σε βασικά μέταλλα, βιταμίνες και φυτικές ίνες (Yildirim and Ekinci, 2022). Τα μέταλλα, τα οποία είναι ανόργανες ουσίες φυσικής προέλευσης με συγκεκριμένη χημική σύνθεση και δομημένη ατομική διάταξη, βρίσκονται σε αφθονία στα λαχανικά και συμβάλλουν σημαντικά στην κάλυψη της συνιστάμενης ημερήσιας δόσης (RDA) αυτών των ζωτικών θρεπτικών συστατικών (Miller, 2017). Η σωστή ισορροπία των ανόργανων συστατικών είναι απαραίτητη για τη σωστή αφομοίωση των βιταμινών, οι οποίες με την σειρά τους είναι απαραίτητες στην υγεία του σώματος αλλά και στην απορρόφηση του ασβεστίου και του φωσφόρου (Chatterjea and Shinde, 2011). Τα καρότα, είναι πλούσιες πηγές βιταμίνης Α, ζωτικής σημασίας για την όραση, το σπανάκι και οι ντομάτες, παρέχουν άφθονες ποσότητες βιταμίνης C, ενώ διάφορα λαχανικά περιέχουν σημαντικές ποσότητες φυτικών ινών, συμβάλλοντας στη συνολική υγεία και ευεξία (Yildirim and Ekinci, 2022). Τα καροτενοειδή αποτελούν ένα σύμπλεγμα λιποδιαλυτών ενώσεων (αντιοξειδωτικών) τα οποία βρίσκονται σε πολλά είδη λαχανικών, που ανήκουν στην οικογένεια των τερπενοειδών και είναι υπεύθυνα για την απόδοση των ζωηρών κίτρινων, πορτοκαλί και κόκκινων αποχρώσεων που παρατηρούνται σε αυτά (εσπεριδοειδή, ντομάτες, πιπεριές, καρότα κ.α.) (Bendich and Olson, 1989). Αποτελούμενες από οκτώ μονάδες ισοπρενίου και προερχόμενες από το διφωσφορικό ισοπεντενύλιο, οι ενώσεις αυτές συμβάλλουν στην οπτική ελκυστικότητα και τη θρεπτική αξία διαφόρων φυτικών τροφίμων. Τελευταίες αλλά μη εξαιρετέες, οι φυτοστερόλες αποτελούν ένα ακόμη συστατικό των λαχανικών, με μοριακή σύσταση και δομική ομοιότητα ανάλογη με την χοληστερόλη, οι οποίες κατέχουν την ικανότητά να περιορίζουν την εντερική απορρόφηση χοληστερόλης και να μειώνουν τα επίπεδα ορού της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL)-χοληστερόλης (Ostlund, 2002). Οι φυτοστερόλες παρουσιάζουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα και ασκούν ανασταλτικές επιδράσεις στην απορρόφηση της χοληστερόλης εντός του γαστρεντερικού σωλήνα, προάγοντας έτσι την υγεία της καρδιάς.

Όσων αφορά την συνιστώμενη ποσότητα λαχανικών, το σημαντικότερο κομμάτι αποτελεί η ενσωμάτωση μιας μερίδα λαχανικών στα καθημερινά γεύματα, με τελικό

στόχο τις τρεις με τέσσερις μερίδες κάθε ημέρα (LDN, 2023). Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί ο βαθμός στον οποίο τηρείται αυτή η σύσταση καθώς στην ΕΕ το 2019 (Eurostat, 2019):

- Το 50,6% του πληθυσμού κατανάλωνε λαχανικά τουλάχιστον μία φορά την ημέρα ή παραπάνω.
- Το 26,3% του πληθυσμού κατανάλωνε λαχανικά λιγότερο από την 1 φορά την ημέρα (4 έως 6 φορές την εβδομάδα).
- Το 19,5% των ατόμων κατανάλωναν λαχανικά λίγες μέρες μέσα στην βδομάδα (1 έως 3 φορές την εβδομάδα).
- Το 3,6 % έτρωγαν λαχανικά περιστασιακά (λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα ή και ποτέ).



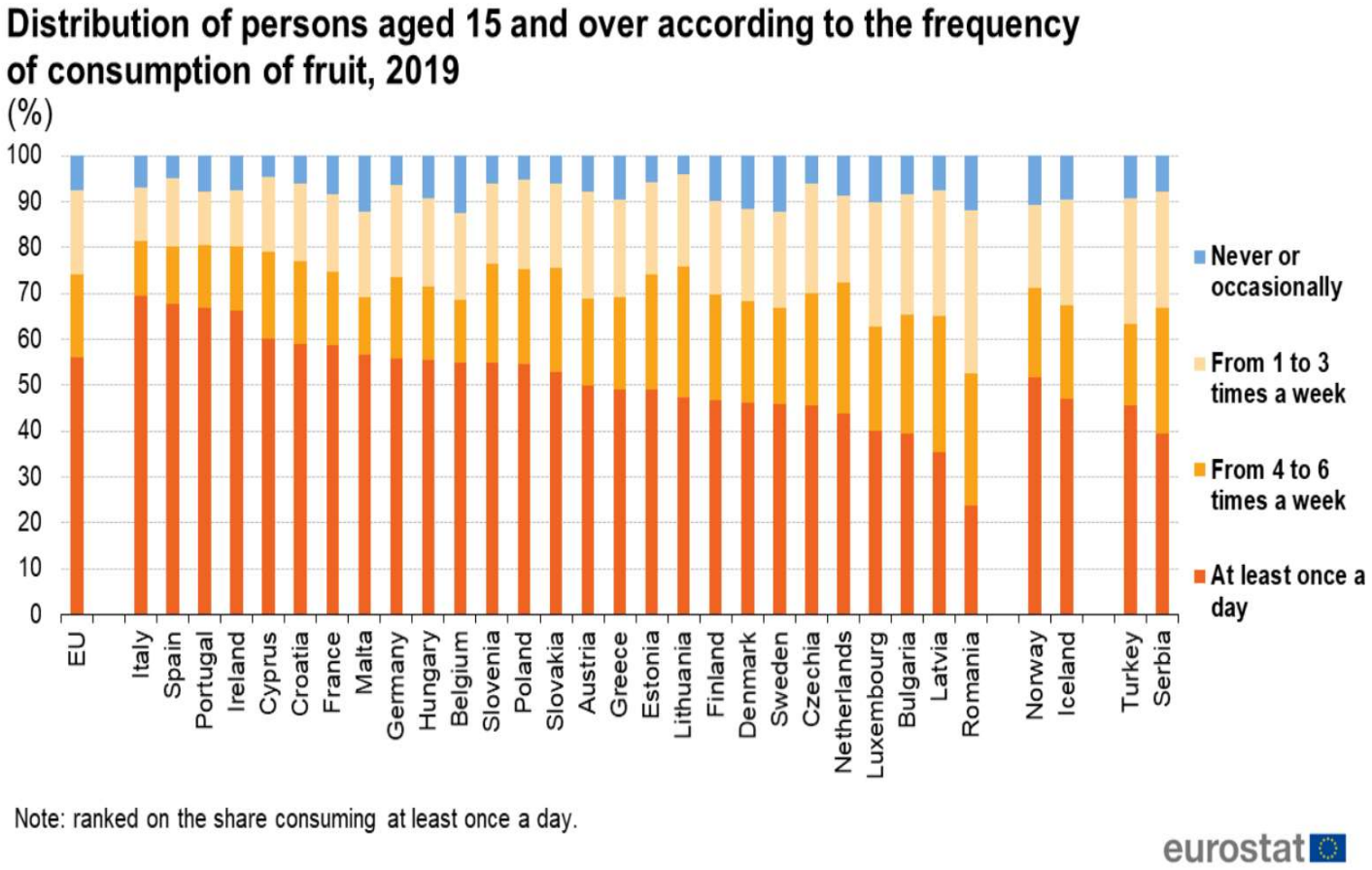
Πίνακα 1. Εβδομαδιαία Κατανάλωση Λαχανικών στην ΕΕ (Eurostat, 2019)

1.2.4 Φρούτα

Τα φρέσκα φρούτα στη Μεσογειακή Διατροφή διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο για την προώθηση μιας σταθερής πρόσληψης όλων των απαραίτητων ιχνοστοιχείων για την ευεξία ενός ατόμου (Oldways Preservation and Exchange Trust, 1993). Τα φρούτα παρέχουν βασικά θρεπτικά συστατικά όπως το κάλιο, το φυλλικό οξύ και αντιοξειδωτικά όπως οι πολυφαινόλες, είναι πλούσια σε βιταμίνες και μέταλλα, αλλά κυρίως είναι γνωστά για τη συμβολή τους στην πρόληψη των ελλείψεων σε βιταμίνη C και βιταμίνη A (U.S. Department of Agriculture, 2020). Συνήθως, οι χυμοί φρούτων χωρίς προσθήκη ζάχαρης παρέχουν ορισμένα από τα ίδια θρεπτικά πλεονεκτήματα με ολόκληρα τα φρούτα, είναι όμως παροτρυντικό να γίνεται έλεγχος των διατροφικών ετικετών του κάθε προϊόντος ειδικά στην περίπτωση φρουτοποτών (Oldways Preservation and Exchange Trust, 1993). Ορισμένα από τα φρούτα της ΜΔ/ΚΔ είναι: τα μήλα, τα βερίκοκα, τα κεράσια, τα μανταρίνια, οι χουρμάδες, τα σύκα, τα γκρέιπφρουτ, τα σταφύλια, τα πεπόνια, τα νεκταρίνια, οι ελιές, τα πορτοκάλια, τα ροδάκινα, τα αχλάδια, τα ρόδια και οι φράουλες. Μετά το νερό, οι υδατάνθρακες αποτελούν το κύριο συστατικό των φρούτων και των λαχανικών, αποτελώντας πάνω από το 90% της ξηράς ουσίας τους (Sinha *et al.*,, 2012). Η γλυκόζη και η φρουκτόζη είναι οι πρωταρχικοί μονοσακχαρίτες που υπάρχουν, ενώ φρούτα όπως τα δαμάσκηνα, τα αχλάδια και τα κεράσια περιέχουν επιπλέον τη σορβιτόλη. Η σακχαρόζη αναδεικνύεται ως ο κύριος ολιγοσακχαρίτης στα φρούτα, αν και οι μπανάνες μπορεί μερικές φορές να παρουσιάζουν συγκεντρώσεις αμύλου που ξεπερνούν το 3%. Τα φρούτα αποτελούν πολύτιμες πηγές φυτικών ινών, με τις διαλυτές φυτικές ίνες να εμπεριέχονται σε μεγάλες ποσότητες (Sinha *et al.,* 2012). Οι ίνες που βρίσκονται στα φρούτα περιέχουν διάφορες ενώσεις που σχετίζονται με τα φυτικά άλατα, σαπωνίνες, τανίνες, λεκτίνες και αναστολείς ενζύμων ενώ φρούτο μπορεί να περιέχει φυτικές ίνες σε ποσότητες που φτάνουν το 7%. Τα φρούτα ξεχωρίζουν ως η προτιμότερη πηγή βιταμίνης C, με ορισμένες ποικιλίες να είναι ιδιαίτερα πλούσιες σε αυτό το θρεπτικό συστατικό (Romero Rodriguez *et al.,* 1992). Για παράδειγμα, οι φράουλες διαθέτουν περιεκτικότητα σε βιταμίνη C 60 mg ανά 100 g, τα εσπεριδοειδή περιέχουν συνήθως 30-50 mg ανά 100 g ενώ τα μήλα, τα αχλάδια και τα δαμάσκηνα παρέχουν μια μέτρια ποσότητα, που κυμαίνεται από 3 έως 5 mg ανά 100 g.

Τα φρέσκα φρούτα ή η χυμοί τους, όπως και τα λαχανικά, προτείνεται να καταναλώνονται ημερησίως με επιδίωξη τις τρεις μερίδες ανά ημέρα (LDN, 2023). Στην ΕΕ ακολουθείται εν μέρει η σύσταση αυτή με τα στατιστικά στοιχεία να δείχνουν πως (Eurostat, 2019):

- Μόνο το 56,1% του πληθυσμού αναφοράς κατανάλωνε φρούτα τουλάχιστον μία φορά την ημέρα ή παραπάνω και το 17,9% των ατόμων έτρωγαν φρούτα σε μικρότερη συχνότητα από 1 φορά την ημέρα (4 έως 6 φορές την εβδομάδα).
- Ενώ το 18,5% των ατόμων κατανάλωναν λαχανικά ελάχιστες φορές μέσα στην βδομάδα (1 έως 3 φορές την εβδομάδα) και το 7,4 % έτρωγε φρούτα περιστασιακά (λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα ή ποτέ).



Πίνακας 2. Εβδομαδιαία Κατανάλωση Φρούτων στην ΕΕ (Eurostat, 2019)

1.2.4.1 Ελαιόλαδο

Μέσα στους αιώνες, το ελαιόλαδο έχει αναδειχθεί σε μια διαδεδομένη και αγαπημένη επιλογή στο γαστρονομικό περιβάλλον ξεκινώντας από την αρχική του εμφάνιση ως ακρογωνιαίο λίθο της διατροφής σε μεσογειακές περιοχές (Boskou, 2009). Η δημοτικότητα του έχει ξεπεράσει τα γεωγραφικά όρια, λόγω του ιδιαίτερου γευστικού του προφίλ, της αφθονίας των ευεργετικών μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και της συμπερίληψης βιολογικά σημαντικών δευτερευόντων συστατικών καθιστώντας το ως την προτιμώμενη πηγή διαιτητικού λίπους. Οι διάφορες κατηγορίες στις οποίες χωρίζεται είναι (European Commission, 2022):

- **Εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο:** Υψηλής ποιότητας με φρουτώδη γεύση και οξύτητα που δεν υπερβαίνει το 0,8%.
- Π**αρθένο ελαιόλαδο:** Μπορεί να έχει μικρές γευστικές διαφορές και χαμηλή οξύτητα έως 2%.
- **Ελαιόλαδο Λαμπάντε/Βιομηχανικό:** Υψηλής οξύτητας (> 2%) με ουσιώδη οργανοληπτικά ελαττώματα (χρησιμοποιείται συχνά σε βιομηχανίες).
- **Εξευγενισμένο/Ραφιναρισμένο ελαιόλαδο:** Λαμβάνεται μετά από εξευγενισμό ελαττωματικού παρθένου ελαιολάδου με οξύτητα έως 0,3% (Δεν προορίζεται για το λιανικό εμπόριο).
- **Μίξη Ελαιόλαδων:** Μείγμα εξευγενισμένου και παρθένου ελαιολάδου με οξύτητα έως 1%.
- **Ακατέργαστο πυρηνέλαιο:** Προέρχεται από τον πολτό υπολειμμάτων μετά την εκχύλιση του ελαιολάδου από την ελιά.
- **Εξευγενισμένο πυρηνέλαιο:** Εξευγενισμένο ακατέργαστο πυρηνέλαιο αναμεμειγμένο με παρθένα ελαιόλαδα, οξύτητας έως 1%.

Το ελαιόλαδο περιλαμβάνει στη σύσταση του μια ποικιλία δευτερευόντων συστατικών, όπως τοκοφερόλες και φαινόλες, οι οποίες έχουν συσχετιστεί με ελάττωση του ποσοστού εμφάνισης καρδιακών ασθενειών, όπως η στεφανιαία νόσος σε συνδυασμό με αρκετές ακόμα ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία (Visioli and Galli, 1998; Visioli, Borsani and Galli, 2000). Σε σύγκριση με τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα οξέα τα οποία προέρχονται από το ελαιόλαδο διαθέτουν αντιθρομβωτικές ιδιότητες (Ulbricht and Southgate, 1991) και είναι λιγότερο πιθανό να συμβάλλουν στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας

(LDL) σε σύγκριση με εκείνες που είναι πλούσιες σε πολυακόρεστα λιπαρά, μια διαδικασία που συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αθηρογένεσης και στεφανιαίας νόσου (Reaven *et al.,* 1991).

Η προτάσεις όσων αφορά την συνιστώμενη συχνότητα χρήσης του ελαιόλαδου ξεκινούν ενσωματώνοντας το σε διάφορες μεθόδους μαγειρέματος, όπως το τηγάνισμα και σε σαλάτες, προκειμένου να αντικαταστήσει όλα τα άλλα είδη ελαίων και βουτύρων. Η ΕΕ είναι υπεύθυνη για την χρήση περίπου του 53% της παγκόσμιας ετήσιας κατανάλωσης ελαιόλαδου, με την Ιταλία και την Ισπανία να κατέχουν τα πρώτες θέσεις ως κύριοι καταναλωτές ελαιολάδου στην ΕΕ, καταναλώνοντας περίπου 500.000 τόνους ετησίως η καθεμία, ενώ η Ελλάδα διαθέτει την υψηλότερη κατά κεφαλήν κατανάλωση στην ΕΕ με μέσο όρο περίπου τα 12 κιλά ανά άτομο ετησίως (European Commission, 2022).

1.2.4.2 Κρασί

Τα κρασιά την σημερινή εποχή μπορούν να αναγνωριστούν συνήθως σύμφωνα με 3 δείκτες (Charters, 2006):

- Το χρώμα τους το οποίο εξαρτάται από την ποικιλία του σταφυλιού που χρησιμοποιείται για την παραγωγή, δίνοντας τα Λευκά, τα Κόκκινα και τα Ροζέ κρασιά
- Την γλυκύτητα/περιεκτικότητά σακχάρων όπως η γλυκόζη και η φρουκτόζη. Η γλυκύτητα των κρασιών οφείλεται στα σάκχαρα που παραμένουν αζύμωτα, αν διακοπεί η αλκοολική ζύμωση με φυσικό ή τεχνητό τρόπο καταλήγοντας σε Ξηρά, Ημίξηρα, Ημίγλυκα και Γλυκά είδη κρασιών.
- Την περιεκτικότητά σε διοξείδιο του άνθρακα που μπορεί να προέρχεται από τη ζύμωση στους φυσικώς αφρώδεις οίνους ή να προστεθεί μετά από αυτήν, με αποτέλεσμα την δημιουργία Ήσυχου, Ημιαφρώδη και Αφρώδη οίνου.

Παρά το γεγονός ότι ταξινομείται ως αλκοολούχο ποτό, τις τελευταίες δεκαετίες έχει εμφανιστεί μια πληθώρα ερευνών σχετικά με τις μυριάδες ευεργετικές βιολογικές και φαρμακολογικές επιδράσεις που σχετίζονται με ορισμένους μεταβολίτες του σταφυλιού και του κρασιού (Iriti and Faoro, 2009, 2010). Η μελατονίνη, μια ορμόνη που παράγεται επίσης στο τμήμα της επίφυσης του εγκεφάλου, είναι ιδιαίτερα άφθονη στα προϊόντα της

αμπέλου (Vitalini *et al.,* 2013) παράλληλα με τρία είδη φυτοστερολών που παρουσιάζουν ισχυρές υποχοληστερολαιμικές ιδιότητες ονόματι: β-σιτοστερόλη, στιγμαστερόλη και καμπεστερόλη (Ruggiero *et al.,* 2013).

Η κατανάλωση έως δύο ποτηριών την ημέρα για τους άνδρες και ενός ποτηριού την ημέρα για τις γυναίκες αποτελεί η γενικότερη σύσταση της ΜΔ/ΚΔ, συχνά μαζί με το κεντρικό γεύμα της ημέρας (LDN, 2023). Το 2022 σύμφωνα με δεδομένα της Διεθνής Οργάνωσης Αμπέλου και Οίνου, οι ΗΠΑ αποτελούν την μεγαλύτερη χώρα κατανάλωσης κρασιού στον κόσμο με όγκο να εκτιμάται στα 34,0 mhl (millions of hectolitres) ενώ η ΕΕ με εκτιμώμενη κατανάλωση οίνου 111 mhl αντιπροσωπεύει το 48% της παγκόσμιας κατανάλωσης (OIV, 2022). Η Γαλλία, με εκτιμώμενη κατανάλωση 25,3 mhl κατέχει την πρώτη θέση ως η μεγαλύτερη χώρα στην ΕΕ και η δεύτερη παγκοσμίως ενώ η Ιταλία κατατάσσεται δεύτερη στην ΕΕ και τρίτη παγκοσμίως με εκτιμώμενη κατανάλωση 23,0 mhl.

1.3 Οφέλη υγείας

1.3.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα

Η αρχική επιστημονική επικύρωση των πλεονεκτημάτων υγείας που σχετίζονται με τη Μεσογειακή Διατροφή προέκυψε, παράλληλα με την θεμελίωση της ως μία πρότυπη διατροφική δίαιτα η οποία τηρούταν από τους Μεσογειακούς λαούς , από την έρευνα των Επτά Χωρών (Keys *et al.,* 1986). Η μελέτη αυτή κατέγραψε σχολαστικά τα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας που οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) μεταξύ ανδρών σε 14 περιοχές σε επτά διαφορετικές χώρες που βρέχονται από τη Μεσόγειο. Στο πλαίσιο αυτής της μελέτης, συγκεντρώθηκαν διατροφικές πληροφορίες από μια υποομάδα συμμετεχόντων όπου και παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αποκλίσεις στα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου και η ανάλυση με βάση τα 14 σημεία δεδομένων έδειξε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών και του κινδύνου CVD, σε αντίθεση με άλλους τύπους λιπαρών. Σε μια κομβική ισπανική έρευνα που περιελάβανε 7447 άτομα υψηλού κινδύνου χωρίς καρδιαγγειακή νόσο στην έναρξη της έρευνας, μια 5ετής παρέμβαση με τη Μεσογειακή Διατροφή μείωσε σημαντικά την εμφάνιση ενός σύνθετου τελικού σημείου CVD (Krone and Nitschmann, 2014). Αυτό το

τελικό σημείο μείζονος σημασίας περιλάμβανε μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο στεφανιαία νόσο (ΣΝ) αλλά και όλα τα θανατηφόρα συμβάντα ΣΝ. Σε μια μετα-ανάλυση που διεξήχθη με δεδομένα έως τον Ιούνιο του 2014 (Grosso *et al.,* 2017), η οποία συγκέντρωσε 30 μελέτες (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με αποτελέσματα που περιορίζονταν σε θανατηφόρα ή/και μη θανατηφόρα ΣΝ και εγκεφαλικά επεισόδια), παρατηρήθηκε ποσοστό της τάξης του 29% για μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου όταν συγκρίθηκε η υψηλότερη με τη χαμηλότερη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή (RR: 0,71, 95%CI: 0,65, 0,78, I2 = 78%). Παρομοίως, σε άλλη μετα-ανάλυση 11 μελετών σειράς (Rosato *et al.,*, 2019), διαπιστώθηκε σχετικά μειωμένος κατά 19% ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ της υψηλότερης και της χαμηλότερης κατηγορίας προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (RR: 0,81, 95%CI: 0,74-0,88, I2 = 79,9%). Σε τυχαιοποιημένα ελεγχόμενες δοκιμές (RCT) (πειραματική μελέτη που αξιολογεί τις επιδράσεις μιας συγκεκριμένης μεταβλητής, όπου οι συμμετέχοντες κατανέμονται τυχαία σε ομάδες πειράματος, εικονικού φαρμάκου και ελέγχου) οι παρεμβάσεις στον οργανισμό/υγεία που βασίζονται σε μεσογειακή διατροφή πλούσια σε α-λινολενικό οξύ συνδέθηκε με αξιοσημείωτη μείωση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου και των συνολικών καρδιακών συμβάντων (Singh *et al.,* 2002).

1.3.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Μια μετα-ανάλυση οκτώ μελετών, με διάφορους συμμετέχοντες από μια δεξαμενή ανθρώπων επιλεγμένη από πέντε χώρες της Νότιας Ευρώπης αλλά και από τρεις χώρες εκτός της Μεσογείου, αποκάλυψε 13% χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2 μεταξύ των ατόμων που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή (σχετικός κίνδυνος για τα υψηλότερα έναντι των χαμηλότερων τεταρτημορίων: 0,87, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,82-0,93), υποδεικνύοντας έτσι μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της τήρησης της μεσογειακής διατροφής και του κινδύνου διαβήτη (Jannasch, Kröger and Schulze, 2017). Επιπλέον, μια μεταγενέστερη ανάλυση, η οποία περιελάβανε 3.042 συμμετέχοντες σε χρονική διάρκεια 10 ετών, κατέδειξε ότι η μεσαία και υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, σε σύγκριση με τη χαμηλή προσκόλληση, σχετίζεται με 49% μείωση της διάγνωσης διαβήτη τύπου 2 στους άνδρες και 69% μείωση στις γυναίκες (Koloverou

et al., 2016). Η αντίστροφη συσχέτιση των μελετών κοορτής παρατήρησης και των προηγούμενων μετααναλύσεων επιβεβαιώθηκε σε μελέτη όπου η τήρηση της μεσογειακής διατροφής (που περιλάμβανε κυρίως τις διατροφικές συμβουλές και την παρότρυνση χρήσης είτε έξτρα παρθένου ελαιόλαδου είτε ξηρών καρπών) επέφερε μείωση του κινδύνου κατά 30% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Salas-Salvadó *et al.,* 2014). Επιπλέον, κατά την διεξαγωγή μιας μεταανάλυσης μεγάλης κλίμακας που περιλάμβανε και πέντε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, η οποία διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της μεσογειακή διατροφή ως κατάλληλη απάντηση στη διαχείριση του διαβήτη τύπου 2 και των προδιαβητικών καταστάσεων (Esposito *et al.,* 2015). Τα ευρήματα αποκάλυψαν ότι η ΜΔ/ΚΔ επέδειξε ευεργετική επίδραση σε παραμέτρους όπως το σωματικό βάρος, η ολική χοληστερόλη και η χοληστερόλη λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 και προδιαβήτη, σε σύγκριση με δίαιτες ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε λιπαρά.

1.3.3 Παχυσαρκία

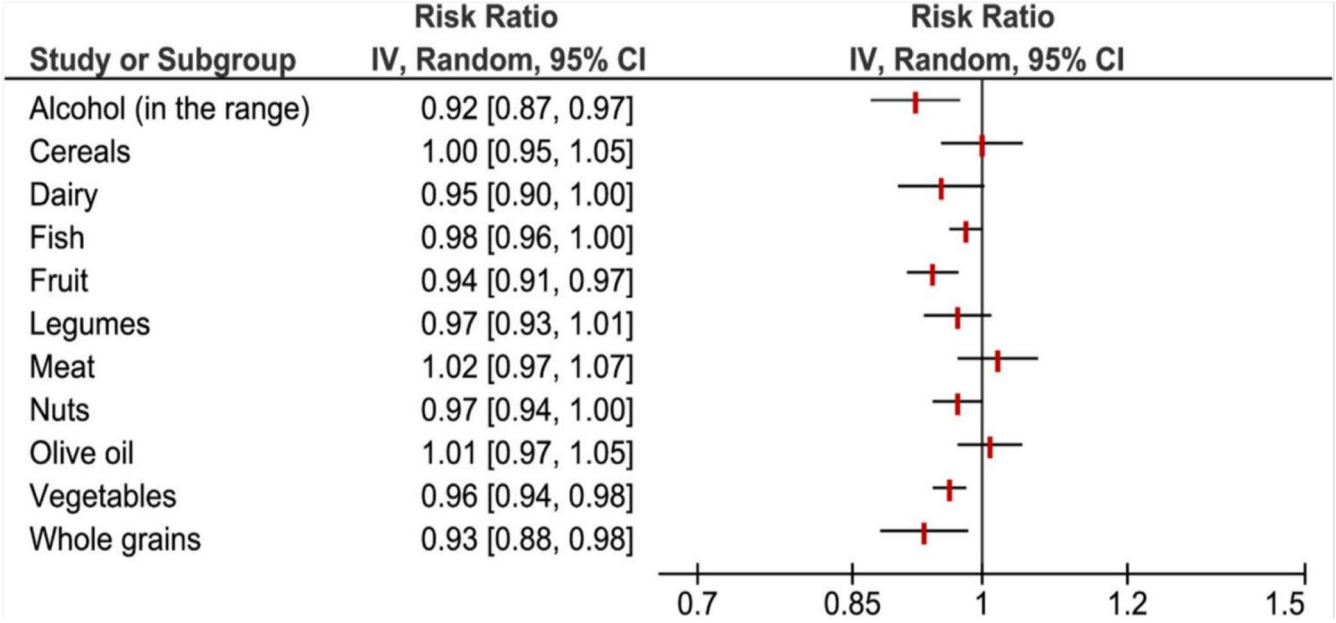
Μελέτες παρατήρησης έχουν υποδείξει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της αύξησης του σωματικού βάρους ή της αυξημένης περιφέρειας της μέσης. Σε μια μελέτη που περιελάβανε 373.803 άνδρες και γυναίκες για μια μέση περίοδο πέντε ετών, τα άτομα με υψηλή προσκόλληση στη ΜΔ/ΚΔ παρουσίασαν απώλεια βάρους 0,16 kg (95% CI: -0,24, -0,07 kg) και είχαν 10% λιγότερες πιθανότητες να γίνουν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με χαμηλή προσκόλληση (Romaguera *et al.,* 2010). Επιπρόσθετα ανάμεσα στα ευρήματα μιας προοπτικής μελέτης για την αξιολόγηση της εξέλιξης των παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων σε μαύρους και λευκούς άνδρες και γυναίκες αποκαλύφθηκε και η μείωση της περιφέρειας της μέσης μεταξύ των συμμετεχόντων που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή (Steffen *et al.,* 2014). Μια συστηματική ανασκόπηση, που περιλάμβανε πέντε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (n = 998), κατέδειξε ότι η μεσογειακή δίαιτα οδήγησε σε σημαντικότερη απώλεια βάρους σε σύγκριση με άλλου τύπου δίαιτες οι οποίες εστιάζουν περισσότερο στην κατανάλωση σχετικά χαμηλής ποσότητας λιπαρών (οι μέσες τιμές κυμαίνονταν από -4,1 έως -10,1 kg έναντι 2,9 έως -5,0 kg) σε διάρκεια ίση ή μεγαλύτερη των 12 μηνών (Mancini *et al.,* 2016). Το ίδιο φαινόμενο

αποδείχθηκε και σε μια RCT διάρκειας 18 μηνών, στην οποία συμμετείχαν 101 υπέρβαροι άνδρες και γυναίκες, όπου μια δίαιτα μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά βασισμένη στη ΜΔ/ΚΔ συγκρίθηκε με μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και διαπίστωσε ότι η απώλεια βάρους ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της ΜΔ/ΚΔ, με τους συμμετέχοντες να χάνουν κατά μέσο όρο 4,1 kg, σε σύγκριση με 2,9 kg στην ομάδα χαμηλών λιπαρών (McManus, Antinoro and Sacks, 2001). Η μεγαλύτερη μείωση της περιφέρειας της μέσης και του σπλαχνικού λίπους παρατηρήθηκε σε σύγκριση της μεσογειακή δίαιτα σε σχέση με άλλες δίαιτες ελέγχου σε μια μετα-ανάλυση 18 RCTs όπου τα αποτελέσματα που ανέδειξαν την παρέμβαση της ΜΔ/ΚΔ στη μείωση της κεντρικής παχυσαρκίας (οι μειώσεις ήταν ιδιαίτερα έντονες σε σχέση με δίαιτες ενεργειακά περιορισμένες) και, εν συνεχεία τη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών που σχετίζονται με την παχυσαρκία και της σχετικής επιβάρυνσης της δημόσιας υγείας (Bendall *et al.,* 2018).

1.3.4 Καρκίνος

Σε μια ολοκληρωμένη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 117 μελέτες με συνολικό πληθυσμό 3.202.496 ατόμων, διαπιστώθηκε ότι η υψηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με διάφορους τύπους καρκίνου (Morze *et al.*,, 2021). Πιο συγκεκριμένα, η υψηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (RR: 0,94, 95% CI 0,90-0,97, N μελέτες = 23), καρκίνου του παχέος εντέρου (RR: 0,83, 95% CI 0,76-0,90, N μελέτες = 17), καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου (RR: 0,56, 95% CI 0,44-0. 72, N μελέτες = 9), καρκίνο του αναπνευστικού συστήματος (RR: 0,84, 95% CI 0,76-0,94, N μελέτες = 5), καρκίνο του στομάχου (RR: 0,70, 95% CI 0,61-0,80, N μελέτες = 7), καρκίνο της ουροδόχου κύστης (RR: 0,87, 95% CI 0,76-0,98, N μελέτες = 4) και καρκίνο του ήπατος (RR: 0,64, 95% CI 0,54-0,75, N μελέτες = 4). Επιπλέον, η υψηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDiet) συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο (RR: 0,87, 95% CI 0,82-0,92, N μελέτες = 18) και τη συνολική θνησιμότητα μεταξύ των επιζώντων από καρκίνο (RR: 0,75, 95% CI 0,66-0,86, N μελέτες = 8). Από την άλλη μεριά, παίρνοντας την οπτική συγκεκριμένων βασικών τροφών της μεσογειακής διατροφής σαν τα λαχανικά, τα φρούτα, τα προϊόντα δημητριακών ολικής άλεσης αλλά και το αλκοόλ (κρασί), παρατηρείται αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της

κατανάλωσης τους και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου (Morze *et al.,* 2021). Όπως φαίνεται και στο Σχήμα 1. το αλκοόλ και η κατανάλωση του εντός του συνιστάμενου εύρους σε σύγκριση με την υψηλότερη κατανάλωση δείχνουν μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου σε ένα άτομο (RR: 0,92, 95% CI 0,87-0,97), παράλληλα με την πρόσληψη δημητριακών με την ειδοποιό διαφορά να είναι ολικής αλέσεως (RR: 0,93, 95% CI 0,88-0,98) σε αντίθεση με τα απλά δημητριακά (RR: 1,00,95% CI 0,95-1,05), καθώς και την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών αντίστοιχα (RR: 0,94, 95% CI 0,91-0,97 / RR: 0,96, 95% CI 0,94-0,98).



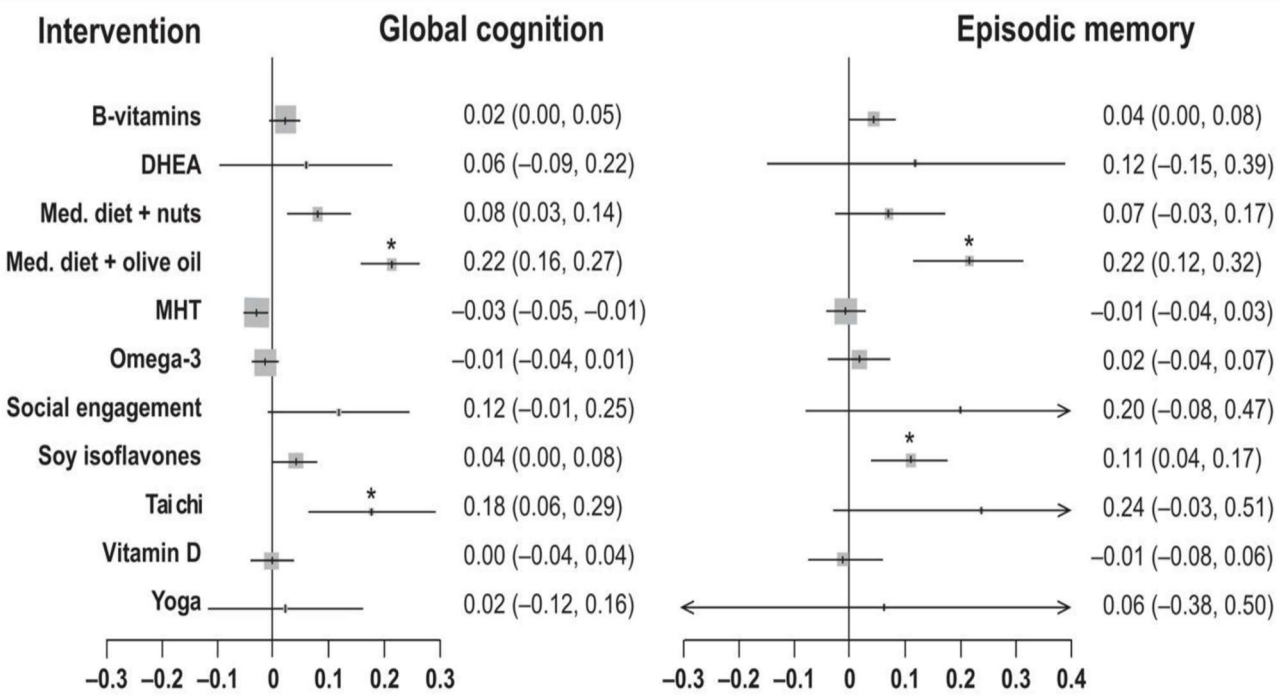
Σχήμα 1. Λόγος σχετικών κινδύνων (Risk Ratio) των επιμέρους συστατικών της μεσογειακής διατροφής και του συνολικού κινδύνου καρκίνου (Morze *et al.*,, 2021)

Επιπρόσθετα, έρευνα ανέδειξε την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού με αρνητικούς υποδοχείς οιστρογόνων (ER-), με αναλογία κινδύνου (HR) 0,60 (95% CI: 0,39-0,93) για υψηλή έναντι χαμηλής προσκόλλησης στη διατροφή (P for trend = 0,032) (de Lorgeril *et al.*,, 1998). Ο αντίκτυπος στις κακοήθειες, με ιδιαίτερη έμφαση στον καρκίνο του μαστού, αξιολογήθηκε μεταξύ 4.152 συμμετεχουσών γυναικών κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης 4 ετών και 8 μηνών (Toledo *et al.,* 2015). Σημαντική ανοχή ενάντια στον

καρκίνο του μαστού παρατηρήθηκε στις γυναίκες που ακολουθούσαν την μεσογειακή διατροφή με ιδιαίτερη έμφαση στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (HR = 0,32; 95% CI: 0,13-0,79) ή στους ξηρούς καρπούς HR = 0,59 (95% CI, 0,26-1,35). Μια τυχαιοποιημένη δοκιμή έδειξε ότι οι ασθενείς που ακολουθούσαν μια καρδιοπροστατευτική μεσογειακή διατροφή παρουσίασαν δυνητικά μειωμένο κίνδυνο καρκίνου, σε μια αξιοσημείωτη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου κατά 61% ($p<0,05$) η οποία παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μιας τετραετούς περιόδου παρακολούθησης.

1.3.5 Γνωσιακή λειτουργία

Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα από μελέτη πάνω σε σημαντικά συνέδρια νευρολογίας, ψυχιατρικής και άνοιας έως τον Νοέμβριο του 2012 δείχνουν ότι η υψηλότερη προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωστικής διαταραχής (MCI) (HR = 0,73, 95% CI, 0,56-0,96, p = 0,02) και νόσου Αλτσχάιμερ (AD) (HR = 0,64, 95% CI, 0,46-0,89, p = 0,007) (Singh *et al.,* 2014). Επίσης σημειώθηκε και μειωμένος κίνδυνο μετάβασης από MCI σε AD, με σημαντικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν ακόμη και σε αναλύσεις ευαισθησίας, υποδεικνύοντας πιθανές προστατευτικές επιδράσεις της ΜΔ/ΚΔ γενικότερα έναντι των νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Στο θέμα της μνήμης αναφέρεται και μεταανάλυση στην οποία συμπεριλήφθηκαν 24 μελέτες και συμπέραναν πως η μεσογειακή διατροφή και η έμφαση της στο ελαιόλαδο/ξηρούς καρπούς σε συνδυασμό με σωματικές ασκήσεις φαίνονται να ενισχύουν τη συνολική γνωστική ικανότητα, ενώ η μεσογειακή διατροφή και με εστίαση στο ελαιόλαδο και μαζί με τον συνδυασμό συμπληρωμάτων ισοφλαβονών σόγιας μπορεί να σημειωθεί ιδιαίτερη βελτίωση στη μνήμη (Lehert *et al.,* 2015).



Σχήμα 2. Σταθμισμένες τυποποιημένες μέσες διαφορές για τα πρωτεύοντα (γνωστική ικανότητα) και δευτερεύοντα (επεισοδιακή μνήμη) αποτελέσματα (Lehert *et al.,* 2015).

Πραγματοποιήθηκε μεταανάλυση για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ του ποσοστού προσήλωσης στη μεσογειακή διατροφή και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, κατάθλιψης και γνωστικής εξασθένησης όπου η υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή συνδέθηκε σταθερά με μειωμένο κίνδυνο και των τριών ασθενειών αντίστοιχα (RR = 0,71, 95% CI = 0,57-0,89 / RR = 0,68, 95% CI = 0,54-0,86 / RR = 0,60, 95% CI = 0,43-0,83) (Psaltopoulou *et al.,* 2013). Το υψηλής ποσοστό προσήλωσης στην ΜΔ/ΚΔ έχει προστατευτικές δράσεις όσον αφορά το κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ήπια γνωστική εξασθένηση, άνοια και ιδιαίτερα τη νόσο Αλτσχάιμερ ενώ όσο μειώνεται η προσκόλληση υπάρχει ακόμη συσχέτιση με μειωμένο κίνδυνο για κατάθλιψη και γνωστική εξασθένηση, αν και σε χαμηλότερα ποσοστά. Μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 31 διαχρονικές μελέτες εντόπισε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου παρακολούθησης που κυμαινόταν από 4 έως 26 χρόνια, σε σχέση με τη γνωστική εξασθένηση, την άνοια ή τη νόσο Αλτσχάιμερ (van den Brink *et al.*,, 2019). Μια μελέτη που διεξήχθη μεταξύ 27.842 ανδρών επαγγελματιών υγείας αποκάλυψε ότι, τα άτομα στο

υψηλότερο τεταρτημόριο της βαθμολογίας της μεσογειακής διατροφής είχαν 36% χαμηλότερες πιθανότητες κακής βαθμολογίας στην υποκειμενική γνωστική λειτουργία (SCF) (OR 0,64, 95% CI 0,55-0,75; P trend <0,001) και 24% χαμηλότερες πιθανότητες μέτριας βαθμολογίας SCF (OR 0,76, 95% CI 0,70-0,83; P trend <0,001) σε σύγκριση με τα άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (Bhushan *et al.,* 2018).

1.3.6 Γενικότερα οφέλη - Μακροζωία

Το αυξημένο οξειδωτικό στρες συχνά εμπλέκεται στην παθογένεια των καρδιαγγειακών παθήσεων, του καρκίνου και διαφόρων χρόνιων παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης της άνοιας. Στοιχεία από μελέτη ελέγχου περιπτώσεων υποδηλώνουν ευεργετική επίδραση των διαιτητικών αντιοξειδωτικών έναντι της στεφανιαίας νόσου (Yusuf *et al.,* 2004). Η ανεπαρκής πρόσληψη διαιτητικών αντιοξειδωτικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών λόγω τροποποιήσεων στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών. Τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL στο πλάσμα προβλέπουν την οξεία στεφανιαία νόσο σε σχετικά υγιή άτομα και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, λειτουργώντας ως προγνωστικός δείκτης για την υποκλινική αθηροσκλήρωση (Meisinger *et al.,* 2005). Μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή έδειξε ότι τα άτομα υπό την τήρηση μιας μεσογειακής δίαιτας με έμφαση στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο παρουσίασαν σημαντική μείωση της κυκλοφορούσας οξειδωμένης LDL και των φλεγμονωδών δεικτών (Fitó *et al.,* 2007). Ειδικότερα, ένα πιο υγιεινό διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλότερη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και δημητριακών, σε συνδυασμό με χαμηλότερη πρόσληψη κρέατος, όπως υποδεικνύεται από τη Μεσογειακή Δίαιτα (MDS), μπορεί να συμβάλλει στη μείωση της απώλειας σκελετικής μυϊκής μάζας και λειτουργίας, ιδίως στις ενήλικες γυναίκες (Kelaiditi *et al.,* 2016). Υπόθεση η οποία αποδείχθηκε σε ένα ερευνητικό πρωτόκολλο που ανέδειξε μια άμεση σχέση μεταξύ των δεικτών της σκελετικής μυϊκής μάζας και λειτουργίας των γυναικών και της ποιότητας της διατροφής, με την τελευταία να αξιολογείται από το προκαθορισμένο MDS (βαθμολογία μεσογειακής διατροφής). Στοιχεία που έχουν δημοσιευθεί δείχνουν μεταξύ άλλων, ότι η τήρηση μιας μεσογειακού τύπου διατροφής βελτιώνει τη σεξουαλική απόδοση στους ηλικιωμένους (Di Francesco and Tenaglia, 2017). Οι πρόσφατες εξελίξεις στον τομέα αυτό υποδηλώνουν ότι διάφορα μόρια που προέρχονται από μεσογειακά τρόφιμα είναι

αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας, ιδίως εκείνα που περιλαμβάνουν τρόφιμα όπως εσπεριδοειδή, πιπεριές, τζίνσενγκ και ντομάτες.

Μια μελέτη που διεξήχθη σε τρία ελληνικά χωριά, με στοιχεία από 182 ηλικιωμένους κατοίκους, αποκάλυψε ότι κάθε αύξηση στην βαθμολογία MDS σχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 17% (Trichopoulou *et al.,* 1995). Η μελέτη αυτή είναι από τις πρώτες του είδους της προσφέροντας άμεσα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής θα μπορούσε να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής, ιδίως μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων. Σε μια ισπανική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 161 μη καπνιστές άνδρες και γυναίκες ηλικίας 65 ετών, η αύξηση της προσήλωσης στη μεσογειακή διατροφή συσχετίστηκε με σημαντική μείωση της θνησιμότητας κατά 31% μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων με τα ευρήματα αυτά να υποδηλώνουν πάλι ότι η προσκόλληση στην παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μεγαλύτερη μακροζωία. Τέλος σε μια μελέτη κοορτής ενός πληθυσμού ηλικιωμένων στην Βόρεια Ευρώπη, κάθε αύξηση κατά μία μονάδα της βαθμολογίας της Μεσογειακής Διατροφής συσχετίστηκε με 21% (95% CI 2-36%) χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. COVID-19

2.1 Ορισμός Coronavirus Disease-2019 (Covid-19)

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ο COVID-19 είναι η ασθένεια που προκαλείται από έναν κορονοϊό που ονομάζεται SARS-CoV-2 και συνήθως μεταδίδεται μεταξύ ατόμων μέσω στενής επαφής όταν τα μολυσμένα άτομα απελευθερώνουν μικρά υγρά σωματίδια που περιέχουν τον ιό μέσω δραστηριοτήτων όπως ο βήχας, το φτέρνισμα, η ομιλία, το τραγούδι ή η αναπνοή (WHO, 2023a). Η μετάδοση μπορεί να συμβεί όταν αυτά τα μολυσματικά σωματίδια εισπνέονται σε κοντινή απόσταση (μετάδοση αερολύματος μικρής εμβέλειας) ή όταν έρχονται σε άμεση επαφή με τους βλεννογόνους των ματιών, της μύτης ή του στόματος (μετάδοση με σταγονίδια). Επιπλέον, ο ιός μπορεί να εξαπλωθεί σε ανεπαρκώς αεριζόμενους ή πολυσύχναστους εσωτερικούς χώρους, όπου τα αερολύματα μπορεί να παραμείνουν στον αέρα ή να ταξιδέψουν πέρα από την απόσταση συνομιλίας (μετάδοση αερολυμάτων μεγάλης εμβέλειας). Τέλος, η μετάδοση μπορεί να συμβεί μέσω της αφής επιφανειών ή αντικειμένων που έχουν μολυνθεί με τον ιό και στη συνέχεια της επαφής με τα μάτια, τη μύτη ή το στόμα (WHO, 2023a). Οποιοσδήποτε μπορεί να προσβληθεί από το COVID-19, και ενώ τα περισσότερα άτομα συνήθως αναρρώνουν πλήρως χωρίς να απαιτείται νοσηλεία, ορισμένες ομάδες αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής ασθένειας. Σε αυτές περιλαμβάνονται άτομα ηλικίας 60 ετών και άνω, καθώς και άτομα με υποκείμενες ιατρικές παθήσεις όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτη, χρόνια προβλήματα υγείας που επηρεάζουν την καρδιά, τους πνεύμονες, τα νεφρά ή τον εγκέφαλο, χαμηλή ανοσολογική λειτουργία ή ανοσοκαταστολή, παχυσαρκία και καρκίνο, παρόλα αυτά υπάρχει πιθανότητα να νοσήσουν σοβαρά άτομα ανεξαρτήτως ηλικίας ή παθήσεων ανάλογα τον οργανισμό.

Τα συμπτώματα τα οποία είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη και πονόλαιμο, ενώ ορισμένα από τα λιγότερο συχνά συμπτώματα είναι μυϊκοί πόνοι, κόπωση, ρινική καταρροή, πονοκέφαλο, δύσπνοια και ακόμη πιο σπάνια, γαστρεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος ή διάρροια και απώλεια της αίσθησης της γεύσης ή της όσφρησης (WHO, 2023a). Ωστόσο, όπως διαπιστώθηκε και

σε μια εκτεταμένη μεταανάλυση που εξέτασε τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά 8.697 ασθενών με COVID-19 στην Κίνα, αρκετές εργαστηριακές ανωμαλίες εμφανίστηκαν (Zhu *et al.*,, 2020). Αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (65,9%), αυξημένα καρδιακά ένζυμα (49,4%), λεμφοπενία (47,6%), λευκοπενία (23,5%), μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας (26,4%), αυξημένα D-dimer (20,4%), αυξημένο ρυθμό καθίζησης ερυθροκυττάρων (20,4%), λευκοκυττάρωση (9,9%), αυξημένη προκαλσιτονίνη (16,7%) και μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία (10,9%).

2.2 Ιστορική Αναδρομή - Επιδημιολογικά δεδομένα

Οι κορονοϊοί (CoVs) χαρακτηρίζονται από το θετικό-ανοδικό μονόκλωνο RNA (+ssRNA) γονιδίωμά τους και μοιάζουν με ένα χαρακτηριστικό σχήμα που μοιάζει με κορώνα στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, η οποία αποδίδεται στις γλυκοπρωτεΐνες αιχμής που υπάρχουν στο περίβλημά τους (Ochani *et al.,* 2021). Μεταξύ της οικογένειας των CoVs, ο SARS-CoV-2 ξεχωρίζει ως ένας νέος beta CoV, που ανήκει στο ίδιο υπο-γένος με τον κορονοϊό του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV) και τον κορονοϊό του αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV) όπου και συνδέθηκαν με προηγούμενες επιδημίες με ποσοστά θνησιμότητας που έφτασαν το 10% και το 35%, αντίστοιχα (Chan *et al.,* 2020). Αν και η ακριβής προέλευση του SARS-CoV-2 παραμένει ασαφής, είναι ευρέως διαδεδομένη η υπόθεση ότι προήλθε από ζωονοσολογική μετάδοση (Ochani *et al.,* 2021). Οι γονιδιωματικές αναλύσεις δείχνουν ότι ο SARS-CoV-2 πιθανότατα εξελίχθηκε από ένα στέλεχος που εντοπίστηκε σε νυχτερίδες. Η σύγκριση της αλληλουχίας του ανθρώπινου SARS-CoV-2 με γνωστούς ζωικούς κορονοϊούς έδειξε σημαντική ομολογία (96%) με τον betaCoV RaTG13 που βρέθηκε στις νυχτερίδες και ιδίως στο είδος *Rhinolophus affinis* (Andersen *et al.,* 2020). Παρόμοια με προηγούμενους κορονοϊούς όπως ο SARS και ο MERS, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ο SARS-CoV-2 προήλθε από νυχτερίδες και μπορεί να μεταδόθηκε στον άνθρωπο μέσω ενδιάμεσων ξενιστών, όπως τα παγκόλινα και τα μινκ (Oreshkova *et al.,* 2020).

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η αγορά Huanan στο Wuhan λειτουργούσε ως το κύριο επίκεντρο της λοίμωξης SARS-CoV-2 κατά τα πρώτα στάδια της επιδημίας (WHO, 2021). Δύο από τα τρία αρχικά καταγεγραμμένα κρούσματα του COVID-19 συνδέθηκαν άμεσα με την πώληση άγριων ζώων σε αυτή την αγορά και περίπου το 28%

όλων των αναφερόμενων κρουσμάτων τον Δεκέμβριο του 2019 σχετίζονταν με αυτήν. Επιπλέον, περίπου το 55% των κρουσμάτων τον Δεκέμβριο του 2019 είχε επαφή με άλλες αγορές στη Wuhan, με μεγαλύτερη συγκέντρωση να παρατηρείται κατά τις πρώτες δεκαπέντε ημέρες του μήνα. Αυτές οι περιοχές ήταν επίσης οι πρώτες που παρουσίασαν υπερβολικούς θανάτους από πνευμονία τον Ιανουάριο του 2020, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει την αξιοπιστία των πρώτων επιβεβαιωμένων κρουσμάτων (Holmes *et al.*,, 2021). Με την πάροδο του χρόνου εντοπίστηκε μια παγκοσμίως κυρίαρχη παραλλαγή D614G, η οποία σχετίζεται με αυξημένη μεταδοτικότητα, χωρίς όμως την ικανότητα να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές στην υγεία του ασθενή (Korber *et al.*,, 2020). Έκτοτε, έχουν έρθει στην επιφάνεια πολλαπλές παραλλαγές του SARS-CoV-2, εκ των οποίων μερικές θεωρούνται ανησυχητικές παραλλαγές (VOC) λόγω της δυνατότητάς τους να εξαπλώνονται με αυξημένη μεταδοτικότητα ή μολυσματικότητα. Τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των Ηνωμένων Πολιτειών και ο ΠΟΥ έχουν καθιερώσει ανεξάρτητα ένα σύστημα ταξινόμησης για τη διάκριση των αναδυόμενων παραλλαγών του SARS-CoV-2 σε ανησυχητικές παραλλαγές (VOC), παραλλαγές ενδιαφέροντος (VOIs) και παραλλαγές υπό επιτήρηση (VUMs) (WHO, 2024b).

Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα του ΠΟΥ από τα 770 εκατομμύρια κρούσματα παγκοσμίως οι ΗΠΑ βρίσκονται στη πρώτη θέση της λίστας με πάνω από 100 εκατομμύρια κρούσματα (WHO, 2024a). Δεύτερη στην λίστα είναι η Κίνα με ποσό το οποίο πλησιάζει τα 100 εκατομμύρια και αμέσως επόμενη η Ινδία με 45 εκατομμύρια κρούσματα, ενώ η Ελλάδα έχει αναφέρει 5,6 εκατομμύρια θετικά κρούσματα. Όσων αφορά τους αναφερόμενους θανάτους από Covid-19, από τα 7 εκατομμύρια οι ΗΠΑ κατέχουν ξανά την πρώτη θέση με 1,2 εκατομμύρια, η Βραζιλία την δεύτερη και η Ινδία την τρίτη με 700 χιλιάδες και 530 χιλιάδες επιβεβαιωμένους θανάτους αντίστοιχα. Η Ελλάδα μετράει μέχρι και σήμερα σχεδόν 39 χιλιάδες θανάτους λόγω Covid-19.

2.3 Μέτρα Πρόληψης-Αντιμετώπισης

2.3.1 Πρόληψη

Για την πρόληψη της εξάπλωσης του COVID-19, ο ΠΟΥ συνιστά διάφορες βασικές κατευθυντήριες γραμμές οι οποίες, στη περίπτωση που τηρούνται με συνέπεια από το κοινό, μπορούν να περιορίσουν σημαντικά την μετάδοση του (WHO, 2023a):

- Σημαντική αποτελεί η αποφυγή των πολυσύχναστων χώρων, με ιδιαίτερη έμφαση στους κλειστούς χώρους
- Η διατήρηση μιας σχετικής απόστασης ασφαλείας από τους υπόλοιπους ανθρώπους στην περίπτωση που είναι ξενιστές του ιού, ανεξάρτητα από την κατάσταση υγείας τους.
- Η χρήση κατάλληλα προσαρμοσμένης μάσκας σε όλες τους χώρους, ιδίως στην περίπτωση που κάποιο άτομο αισθάνεται αδιαθεσία ή έχει έρθει σε επαφή με τέτοιο άτομο.
- Η συχνή και τακτική υγιεινή των χεριών, η οποία επιτυγχάνεται με συχνό πλύσιμο με σαπούνι και νερό ή με τη χρήση απολυμαντικών χεριών με βάση το οινόπνευμα.
- Η κάλυψη του στόματος και της μύτης κατά το βήξιμο ή φτέρνισμα με τον αγκώνα ή με χρήση χαρτομάντηλου, προκειμένου να αποφευχθεί η εξάπλωση των σταγονιδίων του ιού.
- Η απομόνωση τον θετικά αναγνωρισμένων με COVID-19 ατόμων ακόμη και στην περίπτωση που δεν εμφανίζουν συμπτώματα.

Εν κατακλείδι, ο ΠΟΥ επισημαίνει πως η τήρηση των προληπτικών μέτρων έχουν καθοριστική σημασία για τον μετριασμό της εξάπλωσης του COVID-19 σε συνδυασμό πάντα με τον εμβολιασμό, ο οποίος προσφέρει επίσης ισχυρή άμυνα στη δημόσια υγεία μετριάζοντας τα βαρύτερα συμπτώματα του. Ειδικά στην περίπτωση των παραλλαγών αυτού του αδιάκοπα εξελισσόμενο ιού, η ευρεία υιοθέτηση πρωτοκόλλων εμβολιασμού αποτελεί το κύριο όργανο στον έλεγχο της μετάδοσης του αλλά και στην αντιμετώπιση του (Zhou, Zhu and Chu, 2022).

2.3.2 Αντιμετώπιση

Το πρώτο κομμάτι μείζονος σημασίας στη αντιμετώπιση του SARS-CoV-2 αποτελεί η επείγουσα ανάγκη για την ανάπτυξη εγκεκριμένων αντι-ικών φαρμάκων με εξειδίκευση ενάντια στο συγκεκριμένο ιό, καθώς επί του παρόντος δεν υπάρχουν τέτοιες διαθέσιμες επιλογές (Lui and Guaraldi, 2023). Η επανατοποθέτηση των ήδη αναπτυγμένων φαρμάκων για τη θεραπεία του COVID-19 έχει κερδίσει έδαφος, με το Remdesivir να συγκαταλέγεται μεταξύ των αρχικών υποψηφίων (Cao, Deng and Dai, 2020). Το φάρμακο αυτό είχε αρχικά σχεδιαστεί για τη θεραπεία λοιμώξεων από τον ιό Έμπολα, αλλά έχει προσελκύσει σημαντική προσοχή και υποβλήθηκε γρήγορα σε κλινικές δοκιμές μέσω μιας έρευνας η οποία έχει αναδείξει την αποτελεσματικότητά του στη μείωση του ιικού φορτίου και την επιτάχυνση της ανάρρωσης σε ασθενείς με COVID-19. Επιπλέον, η βαρισιτινίμπη, ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που έχει σχεδιαστεί κυρίως για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχει εμφανιστεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική οδός για το COVID-19, αξιοποιώντας τις γνώσεις από πίνακες δεδομένων που εξάγονται με την χρήση τεχνητή νοημοσύνη (Stebbing *et al.,* 2020). Η βαρισιτινίμπη στοχεύει και αναστέλλει τα μέλη της οικογένειας των κινασών (NAK), όπως η AAK1, η οποία μπορεί με τη σειρά της να αναστείλει την ιογενή λοίμωξη στα κύτταρα του ξενιστή. Πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει αναστολείς πρωτεασών ως πιθανές θεραπείες για το COVID-19, συμπεριλαμβανομένου του Nirmatrelvir, ενός αναστολέα που στοχεύει το ένζυμο της κύριας πρωτεάσης (Mpro) του SARS-CoV-2 (Hammond *et al.,* 2022). Όπως και διαπιστώθηκε σε κλινική δοκιμή που διεξήχθη με συμπτωματικούς, ανεμβολίαστους ενήλικους που θεωρήθηκαν ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να εξελιχθούν σε περιστατικά με σοβαρά συμπτώματα COVID-19 ,(1.120 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με νιρματρελβίρη και ριτοναβίρη και 1.126 ασθενών έλαβαν ένα εικονικό φάρμακο) οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιρματρελβίρη και ριτοναβίρη παρουσίασαν 89% μείωση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρού COVID-19 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Το αρχικό μονοκλωνικό αντίσωμα που ταυτοποιήθηκε ως αποτελεσματικό κατά της λοίμωξης από COVID-19 ήταν το LY-CoV555, με ικανοποιητική αποτελεσματικότητά στην καταπολέμηση της λοίμωξης αντί του ιού σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου (Jones *et al.,*, 2021). Η μελέτη αποκάλυψε ότι το LY-CoV555 (Bamlanivimab) παρουσίασε ισχυρή σύνδεση με τους υποδοχείς ACE2 και επέδειξε εξουδετερωτική δράση ακόμη και σε χαμηλές δόσεις αφού μείωσε αποτελεσματικά το ιικό φορτίο σε δείγματα της

αναπνευστικής οδού. Σε άλλη μελέτη, η Tofacitinib, ένας από τους JAK-αναστολείς, μείωσε τα ποσοστά θνησιμότητας ή αναπνευστικής ανεπάρκειας έως την 28η ημέρα κατά 49,1% και 37,6% αντίστοιχα σε σχέση με την η οποία έλαβε εικονικό φάρμακο (Guimarães *et al.,* 2021). Επιπλέον, σε έρευνα με 62 ασθενείς υπό βαριά μορφή COVID-19 , κατέδειξε ότι η ομάδα του φαρμάκου παρουσίασε χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και συχνότητας εισαγωγής σε μονάδες εντατικής θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου κατά 58,5% και 68,8%, αντίστοιχα. Συμπληρωματικά, μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 43 άτομα ανέφερε ευνοϊκή επίδραση της ρουξολιτινίμπης στην πνευμονία COVID-19 (Cao *et al.,* 2020). Τα αποτελέσματα της έδειξαν ότι το 90% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ruxolitinib παρουσίασαν βελτίωση στα ευρημάτων της αξονικής τους τομογραφίας έως την 14η ημέρα, σε σύγκριση με το 61,9% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αξιοσημείωτο είναι ότι δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της ρουξολιτινίμπης, ενώ τρεις ασθενείς στην ομάδα ελέγχου υπέκυψαν σε αναπνευστική ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας να ανέλθει στο 14,3% έως την 28η ημέρα. Σημαντική προσθήκη στα μέσα αντιμετώπισης του ιού είναι και τα στεροειδή όπως η βουδεσονίδη όπου σε έρευνα που διεξήχθη στην Ισπανία και την Αργεντινή έδειξε ότι η εισπνεόμενη μορφή της ήταν ικανή να μειώσει την εμφάνιση σοβαρότερων συμπτωμάτων μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 (Agustí *et al.,* 2022). Επιπλέον, τα ευρήματα από μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή υπέδειξαν ότι η πρώιμη χορήγηση εισπνεόμενης βουδεσονίδης κατά τη διάρκεια του COVID-19 θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου, γεγονός που ενδεχομένως αποδίδεται στις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της μέσω της ενίσχυσης της Τ-κυτταρικής απόκρισης (Ramakrishnan *et al.,* 2021).

2.4 Βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις

Ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στα κύτταρα του ξενιστή με τη σύνδεση της πρωτεΐνης αιχμής του (S1) στους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) που βρίσκονται κυρίως στο αναπνευστικό επιθήλιο χωρίς όμως αυτό να σημαίνει ότι δεν επηρεάζει και άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του ανώτερου οισοφάγου, των εντεροκυττάρων του ειλεού, των μυοκαρδιακών κυττάρων, των εγγύς σωληναριακών

κυττάρων του νεφρού και των ουροθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης (H. Xu *et al.*,, 2020). Μετά την προσκόλληση του ιού, η πρωτεΐνη spike προετοιμάζεται από τη διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2 του ξενιστή (TMPRSS2), η οποία διευκολύνει την είσοδο των κυττάρων και τον επακόλουθο ιικό πολλαπλασιασμό (Hoffmann *et al.,* 2020). Στην πρώιμη φάση της λοίμωξης, ο ιικός πολλαπλασιασμός οδηγεί σε άμεση βλάβη του ιστού και ύστερα καθώς η λοίμωξη εξελίσσεται, τα μολυσμένα κύτταρα του ξενιστή πυροδοτούν ανοσολογική απόκριση με την πρόσληψη Τ λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων (Azkur *et al.,* 2020). Αυτή η ανοσολογική απόκριση περιλαμβάνει την απελευθέρωση διαφόρων κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF), της ιντερλευκίνης-1 (IL-1)και πολλών άλλως όπως της IL-6 , της IL-1β, της IL-8, της IL-12 και της ιντερφερόνης (IFN)-γ (J. Wang *et al.,* 2020). Σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19, εμφανίζεται ένα φαινόμενο γνωστό ως "καταιγίδα κυτταροκινών", που χαρακτηρίζεται από την υπερδραστηριοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών στην κυκλοφορία το οποίο ακολούθως οδηγεί σε ισχυρή τοπική και συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση, συμβάλλοντας σε ιστική βλάβη και δυσλειτουργία πολλών οργάνων.

2.4.1 Αναπνευστικό σύστημα

Στις περισσότερες περιπτώσεις ασθένειας από COVID-19, το αναπνευστικό σύστημα είναι συχνά ο πρωταρχικός στόχος του ιού προκαλώντας δυσχέρειες στον οργανισμό με την ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος παράλληλα με την αύξηση της αγγειακή διαπερατότητα (Ackermann *et al.,* 2020; Teuwen *et al.,* 2020; van de Veerdonk *et al.,* 2020). Εντρυφώντας με μεγαλύτερη προσοχή στην δράση του ιού παρατηρείται ο άμεσος ιικός τραυματισμός και η περιαγγειακή φλεγμονή οι οποίες οδηγούν σε δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, μικροαγγειακή βλάβη και διασκόρπιση μικρών θρόμβων, μια κατάσταση γνωστή ως ενδοθηλίτιδα. Επιπλέον, εμφανίζεται η απορρύθμιση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAS) καθώς ο SARS-CoV-2 συνδέεται με τους υποδοχείς ACE2, επιδεινώνοντας την αγγειακή διαπερατότητα και την πνευμονική δυσλειτουργία. Τα μολυσμένα επιθηλιακά κύτταρα υφίστανται επίσης συστολή, προκαλώντας διόγκωση και διάσπαση των διακυτταρικών

συνδέσεων, υπονομεύοντας περαιτέρω την πνευμονική λειτουργία. Επιπλέον, η πρόσδεση του SARS-CoV-2 στους υποδοχείς τύπου Toll (TLRs) επάγει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-1β, συμβάλλοντας στη φλεγμονή των πνευμόνων και ενδεχομένως οδηγώντας σε ίνωση (Conti *et al.,* 2020). Αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν συλλογικά στις πνευμονικές εκδηλώσεις που παρατηρούνται σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής δυσχέρειας και της μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας. Από τις πιο σοβαρές επιπτώσεις του ιού στο αναπνευστικό σύστημα είναι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) το οποίο χαρακτηρίζεται από αιφνίδια και σοβαρή εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας ή επιδείνωση υπάρχουσας αναπνευστικής κατάστασης (Michalski, Kurche and Schwartz, 2022). Η διάγνωση συνήθως περιλαμβάνει τον εντοπισμό συσσωρευμένου υγρού σε μικροσκοπικές ελαστικές κυψελίδες αέρα στους πνεύμονες στην απεικόνιση των πνευμόνων, όπως οι αξονικές τομογραφίες, με διηθήσεις που περιλαμβάνουν πάνω από το 50% της πνευμονικής επιφάνειας εμποδίζοντας το οξυγόνο να φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος. Ο ορισμός του Βερολίνου κατηγοριοποιεί το ARDS σε τρεις υποκατηγορίες με βάση τον βαθμό υποξίας, που μετράται με τον λόγο PaO2/FiO2(μερική πίεση του αρτηριακού οξυγόνου-PaO2 προς την συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου-FiO2) (ARDS Definition Task Force *et al.,* 2012):

- Ήπιο ARDS με λόγο PaO2/FiO2 μεταξύ 200 mm Hg (χιλιοστόμετρο στήλης υδραργύρου) και 300 mm Hg σε ασθενείς που δεν βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό ή αντιμετωπίζονται με Μη Επεμβατικό Αερισμό (NIV) με Θετική Τελοεκπνευστική Πίεση (PEEP) ή Συνεχή Θετική Πίεση Αεραγωγών (CPAP)≥5 cm H2O.
- Μέτριο ARDS: λόγος PaO2/FiO2 μεταξύ 100 mm Hg και 200 mm Hg.
- Σοβαρό ARDS: λόγος PaO2/FiO2 100 mm Hg ή χαμηλότερος.

Σε μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης που εξέτασε τη θνησιμότητα μέσα σε διάστημα 28 ημερών μεταξύ ασθενών με μηχανική αναπνοή με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, τα ευρήματα επικύρωσαν ότι τα άτομα με ARDS σχετιζόμενο με COVID-19 παρουσίαζαν χαρακτηριστικά παρόμοια με άλλα σύνολα ARDS με τον κίνδυνο θνησιμότητας να κλιμακώνεται ανάλογα την σοβαρότητα του (Ferrando *et al.,* 2020).

2.4.2 Καρδιαγγειακό σύστημα

Η ανάμειξη της καρδίας και των αγγείων της στα περιστατικά του COVID-19 είναι ένα σύνηθες φαινόμενο με πολυπαραγοντική προέλευση. Τα μυοκαρδιακά κύτταρα που εκφέρουν υποδοχείς ACE2 μπορεί να υποστούν άμεση κυτταροτοξικότητα λόγω της ιικής διήθησης, οδηγώντας δυνητικά σε μυοκαρδίτιδα (Huang *et al.,* 2020). Επιπλέον, η απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-6 μπορεί να προκαλέσει αγγειακή φλεγμονή, μυοκαρδίτιδα και καρδιακές αρρυθμίες, επιδεινώνοντας περαιτέρω τις καρδιακές επιπλοκές που σχετίζονται με τη νόσο. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) αναδεικνύεται ως μια καθιερωμένη καρδιακή επιπλοκή του COVID-19, η οποία πιθανότατα προέρχεται από διάφορους παράγοντες όπως οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, η επιδείνωση μιας προϋπάρχουσας σοβαρής στεφανιαίας νόσου, η αποσταθεροποίηση των στεφανιαίων πλακών, η θρομβογένεση και η μειωμένη στεφανιαία ροή αίματος (Guo *et al.,* 2020). Σπανιότερα, οι μυοκαρδιακές βλάβες συμπεριλαμβανομένης της ισχαιμίας, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της μυοκαρδίτιδας, αποτελούν ορισμένες από τις επιβεβαιωμένες καρδιακές επιπλοκές σε άτομα με COVID-19 (Gupta *et al.,* 2020). Μια αναδρομική μελέτη που ανέλυσε 187 επιβεβαιωμένους ασθενείς με COVID-19 αποκάλυψε ότι το 27,8% εμφάνισε μυοκαρδιακή βλάβη, όπως υποδείχθηκε από τα αυξημένα επίπεδα τροπονίνης. Η μελέτη αυτή τόνισε ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα τροπονίνης παρουσίαζαν υψηλότερη συχνότητα κακοήθων αρρυθμιών και μηχανικού αερισμού σε σύγκριση με εκείνους με φυσιολογικά επίπεδα τροπονίνης. Πέρα από αυτό, μια μεταανάλυση 198 δημοσιευμένων μελετών που αφορούσαν 159.698 ασθενείς με COVID-19 κατέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ οξείας μυοκαρδιακής βλάβης, υψηλού φορτίου προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου και αυξημένων ποσοστών θνησιμότητας και εισαγωγών στη ΜΕΘ (Hessami *et al.,* 2021).

2.4.3 Αίμα

Ο SARS-CoV-2 ασκεί αξιοσημείωτη επίδραση τόσο στην λειτουργία του αίματος όσο και στην αιμοσταση, με τη λεμφοπενία και κατ' επέκταση τη λευκοπενία να αποτελεί συχνή εργαστηριακή ανωμαλία που παρατηρείται στα κρούσματα του τα οποία βρίσκονται σε πιο σοβαρή κατάσταση υγείας (Tan *et al.,* 2020). Ο ακριβής μηχανισμός που διέπει τη λευκοπενία παραμένει αβέβαιος, αν και έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις.

Αυτές περιλαμβάνουν την καταστροφή των λεμφοκυττάρων με τη μεσολάβηση του ACE2 και της άμεσης ιικής εισβολής, την απόπτωση των λεμφοκυττάρων που προκαλείται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και την πιθανή ιική προσβολή των λεμφικών οργάνων. Ο ιός σχετίζεται επίσης με μια υπερπηκτική κατάσταση αίματος που χαρακτηρίζεται από υψηλό επιπολασμό φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σημαντικά αυξημένα επίπεδα D-dimer και ινωδογόνου και παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης (PT) και ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) (Coopersmith *et al.,*, 2021). Η υπερπηκτικότητα που παρατηρείται μπορεί να είναι αποτέλεσμα άμεσης ιικής βλάβης ή ενδοθηλιακής βλάβης που προκαλείται από κυτταροκίνες, ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια και οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση του παράγοντα von Willebrand και του παράγοντα VIII μαζί με την παραγωγή θρομβίνης και το σχηματισμό θρόμβου. Η θρομβοπενία είναι μια ακόμη επιπλοκή του οργανισμού η οποία προκαλείται από τον COVID-19 και οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής των αιμοπεταλίων με τη μεσολάβηση του ιού, του σχηματισμού αντισωμάτων και της ενεργοποίησης του μοντέλου του "καταρράκτη" της πήξης που οδηγεί σε μείωση των αιμοπεταλίων (Abou-Ismail *et al.,* 2020). Αναφορικά, ενδεχόμενες επιπλέον επιπλοκές μπορεί να είναι οι προθρομβωτικές επιδράσεις που προκαλούνται από μονοπύρηνα φαγοκύτταρα, η απορρύθμιση της οδού RAS και η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

2.4.4 Γαστρεντερικό σύστημα

Τα γαστρεντερικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας, της ναυτίας, του εμέτου, της ανορεξίας και του κοιλιακού πόνου, είναι κοινά στους ασθενείς του COVID-19 (Tariq *et al.,* 2020). Μια μεταανάλυση διαπίστωσε ενα σταθερό συγκεντρωτικό επιπολασμό της τάξης του 12,4% για διάρροια, 9% για ναυτία ή έμετο, 22,3% για απώλεια όρεξης και 6,2% για κοιλιακό άλγος. Αξιοσημείωτο αποτελεί το γεγονός ότι το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με γαστρεντερικά συμπτώματα ήταν παρόμοιο με το συνολικό ποσοστό θνησιμότητας, υπογραμμίζοντας τη σημασία αυτών των συμπτωμάτων στην πορεία της νόσου. Επιπρόσθετα μια έντονη αύξηση της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) έχει παρατηρηθεί στους ασθενών του ιού σε ποσοστά από 14% έως και 53% (L. Xu *et al.*,, 2020). Όσον αφορά το ήπαρ, δομικές παρατηρήσεις αποκάλυψαν συμφόρηση και εισροή

ερυθρών αιμοσφαιρίων, διεύρυνση των τριχοειδή αγγείων και παρουσία συσσωματωμάτων μέσα στα τριχοειδή αγγείων (Fanni *et al.,* 2021). Τα σωματίδια του κορονοϊού έχουν ανιχνευθεί ακόμη και στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων όπου μετά από ανάλυση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διέλευσης έδειξε την κενωτική εκφύλιση των ηπατοκυττάρων, την πρόκληση οιδήματος στα μιτοχόνδρια και την επέκταση του ενδοπλασματικού δικτύου (Wang *et al.,* 2020).

2.4.5 Λοιπές συνέπειες υγείας

Τέλος αξίζουν να αναφερθούν οι λιγότερο συχνές επιπτώσεις του ιού στην υγεία οι οποίες περιλαμβάνουν το σύνδρομο Guillain-Barré (GBS) (Toscano *et al.,*, 2020) και διάφορες δερματικές εκδηλώσεις με τα εξανθήματα στα άκρα σαν τις χιονίστρες να είναι από τα πιο συχνά αλλά και άλλου είδους εξανθήματα με χαρακτηρισμούς όπως ερυθηματώδες, φυσαλιδώδη και κνιδωτικά (Daneshgaran, Dubin and Gould, 2020). Επίσης εκτεταμένη αιμορραγική νέκρωση, εκφύλιση των λιπιδίων του φλοιού και εστιακή φλεγμονή, μαζί με φλεγμονώδη κυτταρικό θάνατο και παρουσία λεμφοκυττάρων και ιστιοκυττάρων, ιδιαίτερα γύρω από τα αγγεία παρουσιάστηκε σε δείγματα επινεφριδίων σε ασθενής του ιού (Freire Santana *et al.,* 2020; Paul *et al.,* 2022).

2.5 Μακροπρόθεσμες επιπτώσεις

Η υπόθεση ότι ο κορονοϊός σταματά να αφορά τον ιατρικό κλάδο με την υποχώρηση των συμπτωμάτων και την αποφυγή της θνησιμότητας, αμφισβητείται από ενδείξεις νοσηρότητας και θνησιμότητας μετά COVID, γεγονός που υποδεικνύει την ανάγκη για εξειδικευμένη φροντίδα και συνεχή εστίαση στις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις του στην υγεία (Baud *et al.,* 2020; Malik *et al.,* 2022). Μεταξύ των πρώτων που ανέφεραν την επιβάρυνση της κατάστασης υγείας μετά COVID-19 γνωστή και ως LONG-COVID είναι μια μελέτη η οποία διαπίστωσε ότι το 87,4% των ατόμων οι οποίοι είχαν νοσηλευτεί κατά την διάρκεια της ασθένειας τους από τον ιό, ακόμη και 60 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων είχε παραμείνει στον οργανισμό τους τουλάχιστον ένα επίμονο σύμπτωμα κατά μέσο όρο (Carfì *et al.,* 2020). Διαφορετική μεταανάλυση εκτίμησε ότι το 80% των ατόμων που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 αναπτύσσουν τουλάχιστον ένα μακροχρόνιο

σύμπτωμα ενώ παράγοντες όπως ο χρόνος από τη μόλυνση, η σοβαρότητα της οξείας φάσης, η γεωγραφική περιοχή και επιλεγμένα κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία και το φύλο, είναι πιθανό να επηρεάσουν τις εκτιμήσεις του επιπολασμού αυτών των συμπτωμάτων (Lopez-Leon *et al.,* 2021).

2.5.1 Αναπνευστικό σύστημα

Ενώ η πλειονότητα των περιπτώσεων COVID-19 είναι ήπιες ή ασυμπτωματικές, ένα σημαντικό κομμάτι των μολυσμένων ασθενών αναπτύσσουν σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, το οποίο χαρακτηρίζεται από υποξαιμία, αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις και ελαττωματική πνευμονική λειτουργίας, που συχνά απαιτεί μηχανικό αερισμό (Matuschak and Lechner, 2010; Mohammadi *et al.,* 2022). Η παθολογική εξέλιξη του ARDS εξελίσσεται μέσα από τρεις επάλληλες φάσεις: την εξιδρωματική, την φάση υπερπλασίας και την ινωτική (Walkey *et al.,* 2012). Στην εξιδρωματική φάση, παρατηρείται απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1β, ο TNF και η IL-6, μαζί με την εισροή ουδετερόφιλων και την διαταραχή του ενδοθηλιακού-επιθηλιακού φραγμού με αποτέλεσμα την πλημμύρα των κυψελίδων και την αναπνευστική δυσχέρεια. Στη συνέχεια, ακολουθεί η φάση της υπερπλασίας και της ίνωσης, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση ινοκυττάρων, ινοβλαστών και μυοϊνοβλαστών στο κυψελιδικό διαμέρισμα, οδηγώντας σε αποδιοργάνωση συστατικών, όπως της ινωδονεκτίνης, του κολλαγόνου I και του κολλαγόνου III (Burnham *et al.,* 2014). Βέβαια, οι παράγοντες κινδύνου όπως η προχωρημένη ηλικία με περιορισμένη πνευμονική λειτουργία, προϋπάρχουσες συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης, κάποιου τύπου καρδιαγγειακή νόσος, η υπέρταση και η παχυσαρκία αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης πνευμονικής ίνωσης (Mohammadi *et al.,* 2022). Οι βιοδείκτες που σχετίζονται με την πνευμονική ίνωση, όπως οι KL-6, SP-D, MMP-7 και IL-6, επιδεικνύουν σημαντικές δυνατότητες πρόβλεψης για την έγκαιρη διάγνωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία μεταξύ των ατόμων με πνευμονική ίνωση μετά COVID-19.

2.5.2 Καρδιαγγειακό σύστημα

Καρδιακά συμπτώματα από LONG-COVID όπως πόνος στο στήθος έχουν καταγραφεί σε ποσοστό έως και 21% των ασθενών 60 ημέρες μετά το εξιτήριο από το

νοσοκομείο, παράλληλα με ταχυπαλμία σε ποσοστό έως και 9% των ασθενών κατά την ίδια περίοδο (Carfì *et al.*,, 2020). Επίσης η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου ταχυκαρδίας (POTS) μετά τη λοίμωξη από SARS-CoV-2, έχει παρατηρηθεί σε περιστατικά προερχόμενα από κλινικές στις ΗΠΑ, το Ηνωμένο Βασίλειο και τον Καναδά (Raj *et al.,* 2021). Σε μια ολοκληρωμένη μελέτη μετά από μαγνητική τομογραφία καρδιάς ρουτίνας που διεξήχθη και περιελάβανε 100 ασθενείς που έλαβαν εξιτήριο μετά από περίοδο ασθένειας με COVID-19 αποκάλυψε επίμονη φλεγμονή στο 60% των περιπτώσεων, συνοδευόμενη από συνεχή αύξηση των επιπέδων τροπονίνης Τ υψηλής ευαισθησίας σε ποσοστό 71% των ασθενών (Puntmann *et al.,* 2020). Αδιαμφισβήτητα, παρατηρούνται περιπτώσεις όπου αρκετές εβδομάδες έως και μήνες μετά την αρχική λοίμωξη, ορισμένοι εκ των ασθενών εμφανίζουν γνωστές καρδιαγγειακές επιπλοκές που προέρχονται από την οξεία λοίμωξη του ιού σε συνδυασμό με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε έντονες φάσεις της ασθένειας (Richter *et al.,* 2021). Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (ESC) παραπέμπει τις περιπτώσεις με τα παραπάνω χαρακτηριστικά σε άμεση αξιολόγηση από εξειδικευμένο καρδιολόγο που περιλαμβάνει λήψη ιστορικού, φυσική εξέταση και ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών (ΗΚΓ). Ανάλογα με την κλινική εικόνα, θα πρέπει επίσης να εξετάζεται η αξιολόγηση καρδιακών βιοδεικτών και η χρήση καρδιαγγειακών απεικονιστικών μεθόδων, όπως κρίνεται απαραίτητο σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση.

2.5.3 Αίμα

Σε μια σημαντική προοπτική μελέτη με στόχο την ολοκληρωμένη αξιολόγηση των αιματολογικών αποτελεσμάτων μετά την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασθενείς με κορονοϊό, οι κίνδυνοι ποσοτικοποιήθηκαν σε 1,55% για φλεβική θρομβοεμβολή (VTE), 1,71% για αρτηριακή θρομβοεμβολή και 1,73% για αιμορραγίες με απώλεια μεγάλης ποσότητας αίματος (Giannis *et al.,* 2021). Σε μια αναδρομική μελέτη, η εμφάνιση της φλεβικής θρομβοεμβολής εντός 42 ημερών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο σε ασθενείς με τον ιό βρέθηκε να είναι 3,1 ανά 1000 εξιτήρια (συνολικά 56 επεισόδια) (Roberts *et al.,* 2020). Η αναλογία πιθανοτήτων για HA-VTE λοιπόν μετά την έξοδο από το νοσοκομείο που σχετίζεται με τον COVID-19 σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος ήταν 1,6 (95% CI 0,77-3,1). Ειδικότερα, η φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη μετά την έξοδο από το νοσοκομείο προσδιορίστηκε ως προστατευτικός παράγοντας έναντι μιας σύνθετης

έκβασης που περιλαμβάνει συνολική θνησιμότητα, VTE και αρτηριακή θρομβοεμβολή σε άτομα με COVID-19. Μια ομάδα εμπειρογνωμόνων που εκπροσωπούσε το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρών Θώρακος διαβεβαίωσε ότι η θρομβοπροφύλαξη θα απέδιδε καθαρό όφελος σε ασθενείς με COVID-19 με χαμηλό κίνδυνο αιμορραγίας, εάν η συχνότητα εμφάνισης συμπτωματικής φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE) ξεπερνούσε το 1,8% μεταξύ 35 έως 42 ημερών μετά την θεραπεία του ασθενή (Moores *et al.,* 2020).

2.5.4 Νευρολογικό σύστημα

Πληθώρα δεδομένων από διάφορες πηγές έχουν υποδείξει επίμονες νευρολογικές εκδηλώσεις σε ασθενείς έως και δύο μήνες μετά την οξεία λοίμωξη από τον ιό με τις πιο συχνές εκδηλώσεις αυτές να περιλαμβάνουν κόπωση, μυϊκή αδυναμία, διαταραχές του ύπνου, μυαλγίες και πονοκεφάλους (Carfì *et al.,* 2020). Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναδειχθεί ως χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συνδρόμου μακράς διάρκειας COVID. Επιπλέον, η απώλεια της όσφρησης και της γεύσης έχει αναγνωριστεί ως μια χαρακτηριστική πτυχή της λοίμωξης SARS-CoV-2 σε σύγκριση με άλλες ιογενείς ασθένειες με έρευνα να φέρνει στη επιφάνεια δεδομένα δύο μήνες μετά τη μόλυνση και να αποκαλύπτει συνεχιζόμενη απώλεια της γεύσης και της όσφρησης σε περίπου 11% έως 13,1% των ασθενών.(Chopra *et al.,* 2021).

2.5.5 Ψυχιατρικές παθήσεις

Σε μια μελέτη 402 ασθενών οι οποίοι νόσησαν με COVID-19 και “ανάρρωσαν” από την ασθένεια μετά από παρακολούθηση εντός ενός μήνα, μετρήθηκαν ποσοστά μετατραυματικού στρες (PTSD) στο 28%, κατάθλιψης στο 31%, άγχους στο 42% και αϋπνίας στο 40% (Mazza *et al.,* 2020). Επιπλέον, μια μεγάλης κλίμακας μελέτη κοορτής που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες αποκάλυψε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νέων ψυχιατρικών διαγνώσεων εντός ενός χρονικού διαστήματος που κυμαινόταν από 14 έως 90 ημέρες μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2 σε σύγκριση με διάφορα άλλα συμβάντα υγείας, όπως άλλες αναπνευστικές ασθένειες, δερματικές λοιμώξεις και κατάγματα οστών (Taquet *et al.,* 2021).

2.5.6 Γαστρεντερικό σύστημα

Μια συστηματική ανασκόπηση των γαστρεντερικών εκδηλώσεων μετά από νόσηση με έντονη εμφάνιση συμπτωμάτων COVID-19 προσδιόρισε τη διάρροια ως ένα από τα 10 συχνότερα παράπονα των ασθενών, με επιπολασμό 6%, αλλά και διάφορα ακόμη συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος και απώλεια όρεξης (Aiyegbusi *et al.,* 2021). Αυτά τα επίμονα συμπτώματα μπορεί να συνδέονται με τον συνεχιζόμενο πολλαπλασιασμό του ιού στο γαστρεντερικό σύστημα, όπως αποδεικνύεται από την παρατεταμένη δειγματοληπτική εμφάνιση στελεχών του SARS-CoV-2 στα κόπρανα ατόμων τα οποία έχουν θεωρητικά αναρρώσει από τον ιό σύμφωνα με την αρνητική εξέταση αναπνευστικών δειγμάτων (Cheung *et al.,* 2020). Πέρα από αυτό η μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία σε ασθενείς με COVID-19 πολλές φορές σηματοδοτήσει μια πιο δύσκολη διαδικασία ανάρρωσης (An *et al.,* 2021). Προτείνεται να παρακολουθούνται στενά οι αλλαγές στην ηπατική λειτουργία μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, με έμφαση στην εφαρμογή κατάλληλων παρεμβάσεων για την αποκατάσταση της ηπατικής λειτουργίας και την ανάρρωση των ασθενών καθώς αυτές οι ανωμαλίες μπορεί να επιμείνουν και να βελτιώνονται σταδιακά σε διάστημα εβδομάδων έως μηνών.

2.5.7 Λοιπές συνέπειες υγείας

Σε μια αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε ότι το 35% των ατόμων με οξεία νεφρική βλάβη (ONB) ως επίπτωση νόσησης με SARS-CoV-2 εξακολουθούσαν να παρουσιάζουν μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά τη στιγμή του εξιτηρίου ενώ το 30% των ασθενών που χρειάστηκαν ενδονοσοκομειακή αιμοκάθαρση συνέχισαν να χρειάζονται αιμοκάθαρση ακόμη και μετά το εξιτήριο τους (Chan *et al.,* 2021). Κατά την παρακολούθηση (διάμεση διάρκεια 21 ημερών) την ασθενών, το 36% των ατόμων με υπολειπόμενη νεφρική νόσο κατά την έξοδο παρουσίασαν σημάδια ανάκαμψης ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι το 14% εκείνων που είχαν αρχικά ανακάμψει πριν από την έξοδο παρουσίασαν υποτροπή της νεφρικής νόσου. Τελευταίο και μη εξαιρετέο, αποτελεί το γεγονός ότι ο COVID-19 προκαλεί πιο συχνά μυαλγίες και αρθραλγίες κατά την εκδήλωση του ιού παρόλα αυτά έχουν αναφερθεί διάφορες εκδηλώσεις ρευματολογικών και μυϊκών παθήσεων από ασθενείς με LONG-COVID (Zacharias *et al.,* 2021). Αρκετές αναφορές έχουν

καταγράψει την εμφάνιση κάποιας πάθησης όπως της φλεγμονώδης αρθρίτιδας ή αναφέρουν περιπτώσεις συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ) ως συχνή επιπλοκή καθώς και ορισμένες περιπτώσεις ραβδομυόλυσης και μυοσίτιδας σε αρκετούς ασθενείς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΧΕΣΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΉΣ ΔΙΑΤΡΟΦΉΣ ΚΑΙ COVID-19

3.1 Ερευνητικές Μελέτες

Η έρευνα του επιστημονικού κλάδου πάνω στην άμεση και έμμεση σύνδεση της δριμύτητας των συμπτωμάτων του COVID-19 με την διατροφή υποστηρίζεται από μια σχετικά μεγάλη δεξαμενή μελετών παρά την πρόσφατη έναρξη της (Sharma *et al.,* 2023). Σε αντίθεση, η συσχέτιση της Μεσογειακής Διατροφής με την αντιμετώπιση του ιού δεν έχει εξερευνηθεί στον ίδιο βαθμό καθώς απαιτείται εκτενέστερη έρευνα για την πλήρη αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της δίαιτας στην πρόληψη της ασθένειας και στη μείωση της σοβαρότητας των σχετικών επιπλοκών της για την υγεία, χωρίς όμως αυτό να σημαίνει πως δεν υπάρχουν επιστημονικές τεκμηριώσεις πάνω στον κλάδο αυτό (Ferro *et al.,* 2021).

Παραδείγματος χάρη, τα ευρήματα ενός εγγράφου σχετικού με το θέμα της εργασίας ενθαρρύνουν την προώθηση πληροφοριών σχετικά με τις θετικές επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής έναντι των πολυεπίπεδων κινδύνων του COVID-19 μέσω ανάλυσης διαπιστωμένων επιπτώσεων και παραγόντων κινδύνου του ιού σε σχέση με τις ανάλογες ευεργετικές επιδράσεις της ΜΔ/ΚΔ (Ferro *et al.,* 2021). Όπως έχει προαναφερθεί ο SARS-CoV-2 ενδέχεται να βλάψει τη δομή του γαστρεντερικού συστήματος και να διαταράξει τον εντερικό φραγμό ενώ ταυτόχρονα αυξάνεται η εντερική διαπερατότητα και βλάπτονται τα κύτταρα και το επιθηλιακό στρώμα του εντέρου (Sharma and Riva, 2020; Uzzan *et al.,* 2020). Στον αντίποδα, η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από αφθονία πρεβιοτικών ουσιών και όπως δείχνουν πολυάριθμες αναφορές, αξιοποιούνται από τους μικροοργανισμούς που κατοικούν στο σώμα, ενισχύοντας την ανάπτυξη ωφέλιμων βακτηρίων και διεγείροντας την παραγωγή επωφελών μεταβολιτών στο γαστρεντερικό σύστημα (Marco *et al.,* 2021). Παράλληλα, η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών οι οποίες βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στην ΜΔ/ΚΔ (Bach-Faig *et al.,* 2011) σχετίζονται με την μετατόπιση προς μια πιο ευεργετική σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου, η οποία με τη σειρά της συμβάλλει στη μείωση της εντερικής φλεγμονής (Cronin

et al.,, 2021). Ο ψευδάργυρος, ένα κρίσιμο ιχνοστοιχείο που συμμετέχει σε πολλαπλές αναφορές στα έγγραφα που αναλύουν τα διάφορα ιχνοστοιχεία που περιέχει η Μεσογειακή Διατροφή (FAO, 2021), παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Prasad, 2014), μαζί με ακόμη ένα άφθονο ιχνοστοιχείο στη ΜΔ/ΚΔ το σελήνιο (Maulu *et al.,* 2021), το οποίο βοηθά τις προσαρμοστικές και έμφυτες ανοσολογικές αποκρίσεις (Lin *et al.,* 2021). Η ανεπάρκεια σεληνίου, η οποία είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκφρασης των σεληνοπρωτεϊνών, έχει συσχετιστεί με την παθογένεια διαφόρων ιών, ενώ διαθέτει στοιχεία ζωτικής σημασίας για διάφορα μοντέλα ιικού πολλαπλασιασμού (Guillin *et al.,* 2019). Μια επιπλέον αξιοσημείωτη παρατήρηση αποτελεί η συχνή συνδυασμένη έλλειψη ψευδαργύρου και σεληνίου κατά την εισαγωγή ασθενών COVID-19 στο νοσοκομείο (Heller *et al.,* 2021). Τα στοιχεία της έρευνας δείχνουν ότι τα επαρκή επίπεδα αυτών των συγκεκριμένων ιχνοστοιχείων μπορεί να βελτιώσουν τις πιθανότητες επιβίωσης των ασθενών με COVID-19 ειδάλλως, αυτές οι ελλείψεις υποδηλώνουν ότι ο ιός θα μπορούσε να επιδεινώσει την έκβαση της λοίμωξης διαταράσσοντας επιθετικά τις μεταβολικές οδούς. Η ιδέα αυτή θα μπορούσε επίσης να επεκταθεί σε μακροπρόθεσμες συνέπειες του COVID-19, όπως η χρόνια κόπωση, τα καρδιαγγειακά προβλήματα και τα νευρολογικά προβλήματα, όπως η αισθητηριακή εξασθένιση τοποθετώντας τις ελλείψεις σε ψευδάργυρο (Zn) και/ή σελήνιο (Se) στην θέση προδιαθεσικών παραγόντων, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των επιπλοκών (Heller *et al.,* 2021).

Ανάμεσα στα υπόλοιπα άρθρα με εμφανίζεται μια προοπτική έρευνα κοορτής με 5194 συμμετέχοντες (με την ιδιαιτερότητα να μην εργάζονται στον κλάδο της υγείας), όπου εξετάζει την δυνητική προστασία που προσφέρει η ΜΔ/ΚΔ έναντι στον κορονοϊό (Perez-Araluce *et al.,* 2022). Κατά την διάρκεια της έρευνας, οι ερευνητές αξιολόγησαν τις διατροφικές συνήθειες χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ως προς την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή με τον υπολογισμό της βαθμολογίας μεσογειακής διατροφής (MDS) από 0 έως 9 και με βάση τον αθροιστικό μέσο όρο δύο επαναλαμβανόμενων μετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν με διαφορά 10 ετών. Από τα εξαγόμενα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι οι συμμετέχοντες με την υψηλότερη συμμόρφωση στη ΜΔ/ΚΔ είχαν σημαντικά χαμηλότερες πιθανότητες να αναπτύξουν λοίμωξη SARS-CoV-2 σε σύγκριση με εκείνους με τη χαμηλότερη συμμόρφωση

(πολυμεταβλητή προσαρμοσμένη OR = 0,36, 95% CI: 0,16-0,84- p για τάση < 0,001) (Perez-Araluce *et al.,* 2022). Αναλύοντας περεταίρω την πιθανή αιτία της κλίσης των αποτελεσμάτων αναφέρονται οι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί που κρύβονται πίσω από τις προστατευτικές επιδράσεις που παρατηρούνται με τη μεσογειακή διατροφή. Ένας βασικός παράγοντας στην εξέλιξη της νόσου του κορονοϊού είναι η ανοσολογική απόκριση του οργανισμού αφού μια ισχυρή ανοσολογική αντίδραση προάγει τις περισσότερες φορές μια ασυμπτωματική λοίμωξη, ενώ μια απορυθμισμένη αντίδραση πυροδοτεί καταιγίδα κυτταροκινών, που οδηγεί σε σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου. (Soy *et al.,*, 2020). Αυτή η καταιγίδα κυτταροκινών επιδεινώνεται από προϋπάρχουσες φλεγμονώδεις και οξειδωτικές καταστάσεις που σχετίζονται με την παχυσαρκία, τον διαβήτη και άλλου είδους νοσήματα για τα οποία υπάρχουν αρκετές μελέτες που υποστηρίζουν την κατάλληλη αντιμετώπιση τους από την ΜΔ/ΚΔ (Martínez-González *et al.,* 2008; Bendall *et al.,* 2018). Η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε διάφορα συστατικά, όπως πολυφαινόλες και φυτοχημικά, και έχει υψηλότερο ποσοστό μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ιδίως ωμέγα-3, ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και μειώνοντας τις φλεγμονές (Asher *et al.,* 2021).

Μία σημαντική ένδειξη αντίστροφη συσχέτισης μεταξύ της υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής και της θνησιμότητας από COVID-19 (r2 = 0.771, p = 0.030) εμφανίστηκε σε μελέτη με πεδίο έρευνας ορισμένες από τις χώρες μέλη του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Ο.Ο.Σ.Α.) (Greene, Roberts and Frugé, 2021). Επίσης εστιάζοντας ακόμη περισσότερο στην Ισπανία, μία από τις προαναφερθείσες χώρες, η οποία κατατάσσεται αρκετά υψηλά στον βαθμολογικό πίνακα της μεσογειακής διατροφής, παρατηρήθηκε η ίδια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της τήρησης της ΜΔ/ΚΔ και των περιστατικών καθώς και μεταξύ των θανάτων του ιού σε 17 διαφορετικές περιοχές της. Από την άλλη μεριά, η ίδια μελέτη παρατήρησε το εξής οξύμωρο, αφού η Ισπανία στο σύνολο της αλλά και η Ιταλία επηρεάστηκαν σημαντικά από τη θνησιμότητα οφειλόμενη σε επιπλοκές του ιού, κατέχοντας δύο από τις υψηλότερες θέσης στην κατάταξη των χωρών στην μελέτη ενώ ταυτόχρονα αποτελούν χώρες με ισχυρή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή. Αυτό το αποτέλεσμα θα μπορούσε να αποδοθεί σε αναποτελεσματικά μέτρα έγκαιρου περιορισμού του ιού (μέτρα που συμβάλλουν σημαντικά στην πρόληψη θνησιμότητα ενάντια στον COVID-19) ή ίσως σε μια σειρά

παραγόντων που καλύπτουν την κοινωνικοπολιτισμική δυναμική και τους περιορισμούς του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης στις δύο αυτές χώρες (Armocida *et al.,* 2020; Legido-Quigley *et al.,* 2020).

Διαθέσιμα δεδομένα εμφανίζονται σε μελέτη παρατήρησης και ελέγχου περιπτώσεων μέσω διαδικτυακής έρευνας, η οποία αποσκοπεί στον προσδιορισμό των τυπικών διατροφικών προτύπων που επικρατούν μεταξύ των ενηλίκων στον Λίβανο, μια χώρα που κατοικοεδρεύει στις ακτές της Μεσογείου, καθώς και την συσχέτιση τους με τον COVID-19 (El Khoury and Julien, 2021). Αυτός ο στόχος επιτυγχάνεται με την αξιολόγηση των διαφορών στις διατροφικές συνήθειες μεταξύ των ατόμων που έχουν προσβληθεί από COVID-19 και εκείνων που δεν έχουν προσβληθεί, και τον προσδιορισμό του εάν υπάρχουν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της διατροφής και της εμφάνισης/αντιμετώπισης του ιού. Η διαλογή των συμμετεχόντων σύλλεξε 399 άτομα με συγκεκριμένα κριτήρια όπως, την εξαίρεση των ατόμων υπό ανοσοκαταστολή και το εύρος ηλικίας από 21 έως 64 ετών. Τα ευρήματά της μελέτης κατέδειξαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη λευκού και κόκκινου κρέατος, η τάση μειωμένης κατανάλωσης ελαιολάδου και η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ εμφανιζόταν σε μεγαλύτερη συχνότητα μεταξύ των περιπτώσεων COVID-19 σε σύγκριση με υγιή άτομα (El Khoury and Julien, 2021). Με αυτό τον τρόπο αναδεικνύεται η αντιστρόφως ανάλογη σχέση του κορονοϊού με την τήρηση της ΜΔ/ΚΔ καθώς όσο μικρότερη παρέκκλιση υπήρχε ανάμεσα στην διατροφή των συμμετεχόντων και το μοντέλο της ΜΔ/ΚΔ τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα υπήρχε να μην νοσήσει με τον ιό το άτομο.

Τα υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό και πιο έντονα από τον COVID-19, επομένως μια συστηματική ανασκόπηση οργάνωσε και αξιολόγησε δεδομένα προκειμένου να συνδέσει την αποτελεσματικότητα της Μεσογειακής Διατροφής, με την άμεση μείωση του ΔΜΣ και των φλεγμονωδών δεικτών σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ενήλικες και να τα εφαρμόσει ως ένα πιθανό εργαλείο περιορισμού της σοβαρότητας του κορονοϊού (Moore, Fadel and Lane, 2022). Τα αποτελέσματα της έρευνας υπέδειξαν πως μια βραχυπρόθεσμη μεσογειακή διατροφή, πλούσια σε φυτικές ίνες και υπό την προϋπόθεση να περιέχει χαμηλή θερμιδική πρόσληψη, τηρεί τα κριτήρια για να μπορεί να αποτελέσει μια αποτελεσματική στρατηγική για τη σημαντική μείωση του ΔΜΣ σε υπέρβαρους/παχύσαρκους ενήλικες.

Επίσης υπογραμμίζεται η σημασία του έξτρα παρθένου ελαιολάδου κατά την τήρηση της δίαιτας, καθώς θεωρείται από τα σημαντικότερα στελέχη της ΜΔ/ΚΔ ως προς την συμβολή του με αντιφλεγμονώδη οφέλη σε άτομα με υψηλό ΔΜΣ. Συνοψίζοντας, τα ευρήματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά λαμβάνοντας υπόψη την στενή σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και των σοβαρών αποτελεσμάτων του COVID-19 (Moore, Fadel and Lane, 2022).

3.2 Βιοχημικά Μονοπάτια

3.2.1 Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες, φυσικές ενώσεις που βρίσκονται σε πληθώρα λαχανικών και φρούτων εντός της μεσογειακής διατροφής, αποτελούν δυνητικά αντιιικά "φάρμακα" με αντιφλεγμονώδεις παράγοντες κατά του SARS-CoV-2 (Paraiso, Revel and Stevens, 2020). Το πλεονέκτημά τους έγκειται στην ικανότητά τους να αναστέλλουν τις ιικές πρωτεάσες που εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό, η οποία επιτυγχάνεται μέσω του δεσμού υδρογόνου με τις πρωτεΐνες καθιστώντας τις ως πολύτιμα εργαλεία για τη μείωση τόσο της μολυσματικότητας του ιού όσο και της θνησιμότητας λόγω τη χαρακτηριστικής του φλεγμονώδης καταιγίδας κυτταροκινών.

Η υδροξυτυροσόλη, μια βιοδραστική ένωση και υποκατηγορία πολυφαινολών που περιέχεται φυσικά στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο και στα σταφύλια, έχει προσελκύσει σημαντικό ενδιαφέρον λόγω των πιθανών αντιικών ιδιοτήτων της και έχει αποτελέσει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας (Iriti and Faoro, 2010; Alkhatib, 2020). Η αντι-ιική χρήση της υδροξυτυροσόλης αποδίδεται κυρίως στην ικανότητά της να καταστέλλει τη δραστηριότητα δύο ενζύμων: της μεταλλο-πρωτεϊνάσης μήτρας-9 (MMP-9) και της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) (Scoditti *et al.,* 2014). Κατά τη διάρκεια της οξείας πνευμονικής βλάβης, όπως αυτή παρατηρείται στην σοβαρή νοσηλεία υπό COVID-19, τα ουδετερόφιλα του οργανισμού απελευθερώνουν MMP-9, ένα ένζυμο που τροφοδοτεί τη φλεγμονή και αποδυναμώνει το φραγμό αίματος-αέρα μεταξύ κυψελίδων και κυψελιδικών τριχοειδών (Davey, McAuley and O'Kane, 2011). Αυτός ο εξασθενημένος φραγμός επιτρέπει στα φλεγμονώδη κύτταρα να μεταναστεύσουν στους πνεύμονες, προκαλώντας περαιτέρω βλάβη στον πνευμονικό ιστό. Το ένζυμο COX-2 παίζει σημαντικό

ρόλο στην εξέλιξη της φλεγμονής στους πνεύμονες λόγω του κορονοϊού, ξεκινώντας από τις κυψελίδες (αερόσακοι) και εξαπλώνοντας στον περιβάλλοντα ιστό (διάμεση) και τελικά σε όλο το σώμα (συστηματική) (Baghaki *et al.,* 2020). Αυτή η φλεγμονώδης κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του τριχοειδικού δικτύου των πνευμόνων και διαδοχικά στην υψηλή αρτηριακή πίεση στις πνευμονικές αρτηρίες (πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) χρίζοντας την κατασταλτική δράση της υδροξυτυροσόλης ως μία προτεινόμενη επιλογή ενάντια τέτοιου είδους συμπτωμάτων.

Η ρεσβερατρόλη, μια πολυφαινόλη που βρίσκεται σε μικρές ποσότητες σε διάφορα βασικά προϊόντα της μεσογειακής διατροφής, όπως τα σταφύλια, το κόκκινο κρασί, τα μούρα και οι ξηροί καρποί (Oregon State University, 2014), είναι μια πολλά υποσχόμενη επιλογή όσων αφορά την πρόληψη λοιμώξεων και την καταστολή διαφόρων ιών του αναπνευστικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της γρίπης (Drago *et al.,* 2008). Μελέτες in vitro και in vivo υποστηρίζουν αυτό το δυναμικό, υποδηλώνοντας ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να διαδραματίσει αυτό τον ρόλο μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως την παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού των ιών. Επίσης, μελέτες δείχνουν ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να παρέμβει ενάντια στον SARS-CoV-2 μέσω της ενεργοποίησης του Nrf2, ενός μεταγραφικού παράγοντα που ενορχηστρώνει τη μεταγραφική απάντηση των κυττάρων στο οξειδωτικό στρες (Bousquet *et al.,* 2020). Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως ορισμένες χώρες με υψηλή κατανάλωση θρεπτικών ουσιών όπως της ρεσβερατρόλης, οι οποίες ενεργοποιούν τον Nrf2 παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από τον COVID-19, συνδέοντας ενδεχομένως τις διατροφικές επιλογές με τη σοβαρότητα της νόσου. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών έδειξε ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα φλεγμονής σε ασθενείς (Koushki, Dashatan and Meshkani, 2018), επομένως εύλογα μπορεί να τεθεί η αντιστοίχιση με την έντονη φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται σε ασθενείς με COVID-19, και να θεωρηθεί η ρεσβερατρόλη ως ενδεχόμενη βοήθεια στη μείωση της σοβαρότητας της. Επιπρόσθετα, μια μελέτη εξέτασε τους πιθανούς τρόπους με τους οποίους η ρεσβερατρόλη μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με COVID-19 όπου χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση βιοπληροφορικής ανάλυσης γονιδιωματικών δεδομένων (Xiao *et al.,* 2021). Τα ευρήματά τους υποδηλώνουν ότι η ρεσβερατρόλη θα μπορούσε ενδεχομένως να μειώσει την υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση που προκαλείται από τον SARS-CoV-2

παρεμβαίνοντας σε συγκεκριμένα μονοπάτια που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη απόκριση .

Η μεσογειακή διατροφή δίνει έμφαση στα φρούτα και τα λαχανικά, τα οποία είναι άφθονα σε αντιοξειδωτικά με ιδιαίτερη στα φλαβονοειδή, τα οποία βοηθούν τον οργανισμό να αποβάλει ή να μειώσει τις επιπτώσεις των ρύπων στους ιστούς και στα υγρά του σώματος μέσω διαφόρων μηχανισμών (Montano *et al.,* 2022). Τα φλαβονοειδή προσδίδουν τα εξής πιθανά οφέλη στη θεραπεία ενάντια σε SARS-CoV-2:

- Ενισχύουν τη φυσική άμυνα του οργανισμού ενεργοποιώντας τον μεταγραφικό παράγοντα Nrf2, ο οποίος όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως βοηθά τα κύτταρα να παράγουν αντιοξειδωτικά και να αμυνθούν έναντι βλαβών (Chu *et al.,* 2019).
- Ηρεμούν τη φλεγμονή και είναι ικανά να διαμορφώσουν τη φλεγμονώδη διαδικασία, μειώνοντας ενδεχομένως την υπερβολική φλεγμονική αντίδραση που σχετίζεται με σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 (Liskova *et al.,* 2021).
- Παρεμβαίνουν στη σηματοδότηση της φλεγμονής επηρεάζοντας τους υποδοχείς TLR (Toll Like Receptors) και το φλεγμονόσωμα NLRP3 (ένα πολυμοριακό κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα) τα οποία εμπλέκονται στην παραγωγή φλεγμονωδών μορίων όπως η IL-6 και η IL-1β (Liskova *et al.,* 2021).

Πιο συγκεκριμένα φλαβονοειδή όπως η κερκετίνη βρίσκονται σε αφθονία σε διάφορα φρούτα όπως μήλα, σταφύλια, κεράσια, εσπεριδοειδή και λαχανικά όπως κρεμμύδια, μπρόκολο, πατάτες αλλά και σε προϊόντα όπως το μέλι (Anand David, Arulmoli and Parasuraman, 2016). Όπως και έχει προαναφερθεί, οι ασθενείς με COVID-19 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης, μιας σοβαρής κατάστασης που μειώνει τη νεφρική λειτουργία ωστόσο, σε μελέτη με επίκεντρο την κερκετίνη αναδείχθηκαν πιθανοί θεραπευτικοί παράγοντες κατά της βλάβης αυτής εκμεταλλευόμενη το νεφρο-προστατευτικό δυναμικό της ουσία ενάντια στον ιό (Diniz *et al.,* 2020). Άλλη μελέτη διερεύνησε τις πιθανές προληπτικές επιδράσεις της κερκετίνης έναντι του COVID-19 και διεξήγαγε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή όπου 120 υγιείς ενήλικες (οι οποίοι είχαν ελεγχθεί ώστε να μην αποτελούν φορείς του ιού) χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 60 ατόμων (Rondanelli *et al.,* 2022). Η πρώτη ομάδα λάμβανε καθημερινά συμπλήρωμα κερκετίνης 500 mg για μια περίοδο τριών μηνών, ενώ η δεύτερη ομάδα λάμβανε για την ίδια περίοδο εικονικό φάρμακο και συμπερασματικά

τα αποτελέσματα της έρευνας αποκάλυψαν ότι όσοι έλαβαν το συμπλήρωμα κερκετίνης είχαν 14% χαμηλότερο κίνδυνο να προσβληθούν από COVID-19 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Από την αντίθετη μεριά, άλλη έρευνα εξέτασε τις επιδράσεις της κερκετίνης σε άτομα που ήταν επιβεβαιωμένα κρούσματα του κορονοϊού και στη δοκιμή αυτή συμμετείχαν 152 ενήλικες με την προϋπόθεση όμως να μην έχουν εμφανίσει σοβαρά συμπτώματα, οι οποίοι χωρίστηκαν σε 2 ομάδες των 76 ατόμων (Di Pierro *et al.,* 2021). Όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν μια προτεινόμενη περίθαλψη τυπική σε κρούσματα του ιού με την μόνη διαφορά ότι η μια εκ των δύο ομάδων λάμβανε επιπλέον μία καθημερινή δόση 400mg κερκετίνης για περίοδο 30 ημερών. Συνολικά τα συμπεράσματα της έρευνας ανέδειξαν πως η ομάδα η οποία λάμβανε το συμπλήρωμα κερκετίνης είχε σημαντικά λιγότερα ποσοστά: νοσηλείας, ανάγκης για οξυγονοθεραπεία, εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας, συνολικής περιόδου παραμονής στο νοσοκομείο και θνησιμότητας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Σε πιο εξειδικευμένο επίπεδο, ανάμεσα από διάφορες υποκατηγορίες των φλαβονοειδών ξεχωρίζουν οι φλαβανόνες που συναντώνται στα εσπεριδοειδή και πιο συγκεκριμένα η ναρινγκενίνη, η οποία βρίσκεται σε αφθονία σε αυτά τα είδη (όπως τα λεμόνια και τα πορτοκάλια), στο περγαμόντο ακόμη και σε ορισμένα λαχανικά όπως οι ντομάτες (Salehi *et al.,* 2019). Μια μελέτη εξέτασε τις επιδράσεις της ναρινγκενίνης σε ποντίκια με ηπατική βλάβη και μπόρεσε να εξουδετερώσει τις επιβλαβείς ελεύθερες ρίζες και να αυξήσει τα επίπεδα ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH) ενός φυσικού αντιοξειδωτικού (Rashmi *et al.,* 2018). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η ναρινγενίνη μπορεί να προσφέρει προστατευτικά οφέλη για την υγεία του ήπατος η οποία όπως έχει προαναφερθεί βρίσκεται υπό κίνδυνο από αρκετές επιπτώσεις υγείας του SARS-CoV-2. Επιπλέον του ήπατος η ουσία αυτή κατέχει και δυνητικό θεραπευτικό παράγοντα για τραυματισμούς των πνευμόνων συμφώνως μελέτης η οποία κατέδειξε τις προστατευτικές της επιδράσεις έναντι της οξείας πνευμονικής βλάβης οφειλόμενη σε εντομοκτόνα με την ουσία paraquat (Chen *et al.,* 2013). Η ναρινγενίνη φαίνεται να δρα καταπολεμώντας το οξειδωτικό στρες, μειώνοντας τη φλεγμονή στους πνεύμονες και καταστέλλοντας την δημιουργία των πρωτεϊνών TGF-β1, MMP-9 και TIMP-1 που συμβάλλουν στην ίνωση αλλά και ρυθμίζοντας τα αντιοξειδωτικά ένζυμα (SOD, GSH-Px και HO-1) που βοηθούν στην προστασία των πνευμόνων από πάσης φύσεως ζημιές. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν

ότι η ικανότητα της ναρινγκενίνης να καταπολεμά αυτές τις καταστροφικές διεργασίες στους πνεύμονες χρήζει περαιτέρω διερεύνησης ως πιθανή θεραπευτική στρατηγικής και Pax στην περίπτωση του κορονοϊού.

3.2.2 Ωμέγα 3 λιπαρά οξέα

Τα Ω3 λιπαρά οξέα, η πρόσληψη των οποίων επιτυγχάνεται από την κατανάλωση των θαλασσινών, όπως το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) έχουν συνδεθεί με θεραπευτικούς παράγοντες σε ασθένειες με φλεγμονώδη στοιχεία και κατ' επέκταση τον COVID-19 (Calder, 2010). Μια μελέτη διερεύνησε τα αποτελέσματα των συμπληρωμάτων διατροφής Ω3, σε ασθενείς οι οποίοι υπόκεινται σε αιμοκάθαρση, για περίοδο 3 μηνών και έφερε ως αποτέλεσμα την μείωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ορού CRP, ενός δείκτη φλεγμονής που παράγεται από το ήπαρ (Saifullah *et al.,* 2007). Διαφορετική μελέτη διερεύνησε τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, ιδίως του DHA και της EPA, έναντι του ιού του κοινού κρυολογήματος σε κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος (Saedisomeolia *et al.,* 2009). Οι ερευνητές επεξεργάστηκαν τα κύτταρα αυτά προσθέτοντας είτε τις ουσίες DHA-EPA είτε μια ουσία ελέγχου για 24 ώρες, στη συνέχεια τα εξέθεσαν στον ιό για 48 ώρες και ύστερα μετρήθηκαν τα επίπεδα των φλεγμονωδών μορίων IL-6 και IP-10 που απελευθερώθηκαν από τα κύτταρα. Τα ευρήματα έδειξαν ότι το DHA μείωσε σημαντικά την παραγωγή των φλεγμονωδών μορίων στα κύτταρα που μολύνθηκαν με διάφορα στελέχη του ιού υποδηλώνοντας την πιθανή συμβολή στη μείωση της φλεγμονής και άλλων ιών όπως ο SARS-CoV-2 παρεμβαίνοντας στην παραγωγή σηματοδοτικών μορίων που προάγουν τη φλεγμονή και έτσι υποβοηθώντας την δραστηριότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ωμέγα-3 διαδραματίζουν καίριο ρόλο και στην υποστήριξη του ανοσοποιητικού συστήματος καθώς ενισχύουν τη λειτουργία των ουδετερόφιλων, των λευκών αιμοσφαιρίων που αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων (Gutiérrez, Svahn and Johansson, 2019). Με την ενσωμάτωσή τους στις μεμβράνες αυτών των κυττάρων, επηρεάζουν την παραγωγή μορίων που βοηθούν στην κατεύθυνση των ανοσολογικών αποκρίσεων και γενικότερα την κίνηση των ουδετερόφιλων στον οργανισμό, την ικανότητά τους να αντιμετωπίζουν και να καταστρέφουν τα μικρόβια και την παραγωγή ελεύθερων ριζών για την καταπολέμηση

των εισβολέων. Επιπρόσθετα τα Ω3 υποστηρίζουν την άμυνα του οργανισμού ενεργοποιώντας τα Τ κύτταρα, τα οποία είναι κρίσιμα για το συντονισμό της ανοσολογικής απόκρισης και την δημιουργία επίκτητης ανοσίας. Το επιτυγχάνουν αυτό προωθώντας τη λειτουργία των κυττάρων παρουσίασης αντιγόνου (APC), όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία βοηθούν τα Τ κύτταρα να αναγνωρίσουν και να στοχεύσουν τους παθογόνους μικροοργανισμούς (Gutiérrez, Svahn and Johansson, 2019). Σημαντική αποτελεί και η ικανότητα των Ω3 να περιορίζουν τη φλεγμονή παρεμβαίνοντας στο μονοπάτι NF-κΒ όπως αποδείχθηκε σε σχετική έρευνα (Wall *et al.*,, 2010). Η περιοριστική αυτή ιδιότητα δρα εμποδίζοντας τη δραστηριότητα του NF-κΒ και σταθεροποιώντας το μόριο IkB που κρατά τον NF-κΒ υπό έλεγχο μειώνοντας με αυτό τον τρόπο την σοβαρότητα των φλεγμονωδών αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της "καταιγίδας κυτταροκινών" που παρατηρείται σε ορισμένες σοβαρές ασθένειες και συγκεκριμένα στο κορονοϊό. Μια έρευνα υπογράμμισε την σημασία του ιχθυελαίου, πλούσιου σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, στην ενίσχυση της αντιιικής άμυνας του οργανισμού λόγω της ικανότητας του να διεγείρει την παραγωγή ιντερφερόνης (IFN), ενός μορίου που βοηθά στην παρεμπόδιση του πολλαπλασιασμού των ιών μέσα στα κύτταρα (Eslamloo *et al.,* 2017). Τελευταία αλλά μη εξαιρετέα αποτελεί η δράση των Ω3 ως προς τα CD8 Τ κύτταρα ή αλλιώς κυτταροτοξικά Τ κύτταρα, τα οποία είναι ένας τύπος ανοσοποιητικού κυττάρου ζωτικής σημασίας για την καταπολέμηση των ιών αφού παράγουν μόρια τα οποία βοηθούν στην εξάλειψη των μολυσμένων κυττάρων (Kang *et al.,* 2019). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της λοίμωξης και στην περίπτωση ισχυρής ανοσολογικής απόκρισης των κυττάρων αυτών μερικές φορές προκαλείται ακούσια βλάβη στους πνεύμονες, επιδεινώνοντας την ασθένεια. Επομένως, ουσίες όπως τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, οι οποίες μπορούν να αμβλύνουν αυτή την υπερβολικά επιθετική απόκριση των CD8 Τ κυττάρων, υποστηρίζουν την ανάκαμψη του ασθενή και ενδεχομένως προσφέρουν έναν τρόπο ελέγχου της υπερβολικής παραγωγής κυτταροκινών, διατηρώντας παράλληλα κάποια αντιιική δράση.

3.2.3 Βιταμίνες

Η μεσογειακή διατροφή αποτελεί πλούσια πηγή πολλών βιταμινών όπως η βιταμίνη Α η οποία συναντάται σε διάφορα θαλασσινά, λαχανικά, φρούτα και γαλακτοκομικά προϊόντα (Dawson, 2000). Η βιταμίνη Α προσφέρει πλεονεκτήματα στην άμυνα του οργανισμού όπως την ικανότητα να μειώσει την παραγωγή ενός μορίου που ονομάζεται ιντερφερόνη γάμμα (IFNγ), ιδίως σε καταστάσεις με υψηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες (Sezavar *et al.,* 2015). Ομοίως, τα καροτενοειδή, προβιταμίνες Α που βρίσκονται σε πληθώρα πολύχρωμων φρούτων και λαχανικών, έχουν ανοσοποιητικές εξισορροπητικές επιδράσεις, καθώς συμβάλλουν στη μείωση των ελεύθερων ριζών και των φλεγμονωδών μορίων όπως η IL-2 και ο TNF-α (Chew and Park, 2004). Η βιταμίνη Α κατέχει ιδιάζουσα σημασία στην υγεία του αναπνευστικού συστήματος, λόγω της συμβολής της στο σχηματισμό ενός υγιούς στρώματος βλέννας, το οποίο λειτουργεί ως φραγμός στους πνεύμονες για την παγίδευση και την απομάκρυνση των μικροβίων (Timoneda *et al.,* 2018). Η έλλειψη βιταμίνης Α, ακόμη και μια ήπια ανεπάρκεια, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο και τη σοβαρότητα των λοιμώξεων και των ασθενειών του αναπνευστικού συστήματος ειδικά στην περίπτωση του COVID-19 όπου επιβαρύνει επί το πλείστων αυτό το κομμάτι του οργανισμού.

Η βιταμίνη C αποτελεί ακόμη ένα μικροθρεπτικό συστατικό με σημαντική συνεισφορά στην υγεία και τα λαχανικά, όπως οι πιπεριές και ο μαϊντανός, παράλληλα με φρούτα, όπως τα πορτοκάλια, τα λεμόνια και οι φράουλες είναι οι κυριότερες πηγές της (Doseděl *et al.,* 2021). Η βιταμίνη C παίζει διπλό ρόλο στην υγεία του αναπνευστικού συστήματος δρώντας πρώτα ως αντιοξειδωτικό, συμβάλλοντας στην προστασία των κυττάρων από βλάβες και δεύτερον, υποστηρίζοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και μειώνοντας ενδεχομένως τον κίνδυνο, τη σοβαρότητα και τη διάρκεια των λοιμώξεων (Carr and Maggini, 2017). Μελέτες έχουν συνδέσει τα επίπεδα της βιταμίνης C με τον κίνδυνο πνευμονίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η συμπληρωματική χορήγηση μπορεί να είναι ευεργετική στην πρόληψη και τη θεραπεία στο ευρύτερο φάσμα των αναπνευστικών λοιμώξεων όπου συμπεριλαμβάνεται και ο κορονοϊός (Hemilä and Louhiala, 2013). Επιπλέον διαδραματίζει έναν πολύπλοκο αλλά ζωτικό ρόλο στην ανοσολογική λειτουργία, ιδίως όσον αφορά τις λοιμώξεις αφού βοηθά τα λευκά αιμοσφαίρια και συγκεκριμένα τα ουδετερόφιλα να ταξιδεύουν στα σημεία των

λοιμώξεων, να απορροφούν και να καταστρέφουν τα μικρόβια (φαγοκυττάρωση) και να παράγουν ουσίες οι οποίες σκοτώνουν τα μικρόβια (Carr and Maggini, 2017). Ταυτόχρονα, η βιταμίνη C συμβάλλει στην πρόληψη της βλάβης των κυττάρων του οργανισμού προωθώντας τον φυσικό θάνατο (απόπτωση) και μειώνοντας τις επιβλαβείς διαδικασίες όπως η νέκρωση ουδετερόφιλων. Αυτή η ισορροπημένη προσέγγιση επιτρέπει στο ανοσοποιητικό σύστημα να καταπολεμήσει αποτελεσματικά τις λοιμώξεις, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη βλάβη στους ιστούς του ίδιου του σώματος.

Μια ακόμη πλούσια βιταμίνη της ΜΔ/ΚΔ είναι η D η οποία βρίσκεται σε επαρκής ποσότητες σε διάφορα είδη θαλασσινών (Benedik, 2022). Η βιταμίνη D έχει αρκετές γνωστές θετικές επιδράσεις κατά των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος προσφέροντας αντιμικροβιακή δράση και καταπολεμήσει άμεσα ορισμένα μικρόβια ενώ ταυτόχρονα δρα ως αντιοξειδωτικό, προστατεύοντας τα κύτταρα από βλάβες (BourBour *et al.,* 2023). Μια μεγάλη ανάλυση που συνδύασε δεδομένα από περισσότερους από 10.000 συμμετέχοντες σε 25 μελέτες διαπίστωσε ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης D συνέβαλαν στη μείωση του κινδύνου οξέων λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος και ως αποτέλεσμα υποστηρίζει τον εμπλουτισμό των διαιτών με τρόφιμα πλούσια σε αυτή (Martineau *et al.,* 2017). Το όφελος ήταν αξιοσημείωτο για όσους έπαιρναν καθημερινές ή εβδομαδιαίες δόσεις χωρίς μεγάλη αρχική δόση , ενώ ακόμη μεγαλύτερη προστατευτική επίδραση εμφανίστηκε σε άτομα με σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης D κατά την έναρξη της μελέτης. Μια ξεχωριστή μελέτη υποδηλώνει μια πιθανή σύνδεση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και του COVID-19 καθώς διαπίστωσε μια σχέση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων της βιταμίνης σε συνδυασμό με περισσότερες περιπτώσεις νόσησης από τον ιό, και με μεγαλύτερη έμφαση περισσότερες περιπτώσεις θανάτων (Ilie, Stefanescu and Smith, 2020). Τέλος ορισμένες μελέτες έχουν επίσης διαπιστώσει ότι τα άτομα που νοσούν με COVID-19 και ειδικά εκείνα που χρειάζονται εξειδικευμένη φροντίδα σε νοσοκομειακές εγκαταστάσεις, έχουν συχνά χαμηλότερα επίπεδα βιταμίνης D υπογραμμίζοντας ακόμη περισσότερο την σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας βιταμίνης D και της σοβαρότητας της ασθένειας από τον κορονοϊό (D'Avolio *et al.,* 2020; Im *et al.,* 2020).

ΚΕΦΆΛΑΙΟ 4: ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΉ ΔΙΑΤΡΟΦΉ ΚΑΙ COVID-19 - ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΉ ΑΝΆΛΥΣΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΏΝ ΤΡΟΦΏΝ

4.1 Λαχανικά

Κάθε ομάδα λαχανικών περιέχει ένα μοναδικό συνδυασμό και μια ξεχωριστή ποσότητα φυτοθρεπτικών συστατικών, γεγονός που τα διακρίνει από άλλες ομάδες και λαχανικά εντός της δικής τους ομάδας. Στην καθημερινή διατροφή τα λαχανικά έχουν συνδεθεί στενά με τη βελτίωση της γαστρεντερικής υγείας, την καλή όραση και τη μείωση του κινδύνου καρδιακών παθήσεων, εγκεφαλικών επεισοδίων αλλά και χρόνιων ασθενειών όπως ο διαβήτης και ορισμένων μορφών καρκίνου (Dias, 2012; Slavin and Lloyd, 2012).

Ειδικότερα όσων αφορά τον κορονοϊό υπάρχουν δείγματα αναφοράς όπως μια μελέτη η οποία εξέτασε τη σχέση μεταξύ διαφόρων ομάδων τροφίμων και της σοβαρότητας του COVID-19 σε νοσηλευμένους ασθενείς (Tadbir Vajargah *et al.,* 2022). Οι ερευνητές εξέτασαν 250 ενήλικες (ηλικίας 18-65 ετών) που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 και αξιολόγησαν τα συμπτώματα τους, τους δείκτες φλεγμονής και ορισμένους ακόμη σχετικούς παράγοντες. Η μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που έτρωγαν συνήθως περισσότερα λαχανικά και φυτικές ίνες μεταξύ άλλων έτειναν να έχουν λιγότερο σοβαρά συμπτώματα COVID-19. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης εμφάνισαν ότι στατιστικά είχαν λιγότερες πιθανότητες να χρειαστούν φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή και αντιιικά, ότι είχαν μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο και ανάρρωναν ταχύτερα, συμπεραίνοντας πως τα λαχανικά συνδέονται με ηπιότερη ασθένεια από COVID-19 (Tadbir Vajargah *et al.,* 2022).

Μια μελέτη διερεύνησε κατά πόσον το είδος διατροφής επηρεάζει τον κίνδυνο μόλυνσης από το COVID-19 από την σκοπιά μιας χορτοφαγικής δίαιτας σε σύγκριση με μια παμφαγική δίαιτα (Acosta-Navarro *et al.,* 2024). Οι ερευνητές χώρισαν 702 συμμετέχοντες σε δύο ξεχωριστές ομάδες ανάλογα την διατροφή τους(παμφάγους και χορτοφάγους) και συνέκριναν τα ποσοστά μόλυνσης από COVID-19, τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων και τη διάρκεια νόσησης μεταξύ των συμμετεχόντων. Ακόμη και μετά τη συνεκτίμηση

παραγόντων όπως το σωματικό βάρος, η σωματική δραστηριότητα και οι προ-ϋπάρχουσες συνθήκες υγείας, η μελέτη διαπίστωσε ότι τα άτομα που ακολουθούσαν μια φυτική διατροφή είχαν 39% λιγότερες πιθανότητες να προσβληθούν από COVID-19 σε σύγκριση με εκείνους που έτρωγαν κρέας. Η μελέτη αυτή έδειξε όπως είναι αναμενόμενο ότι η ομάδα των φυτοφάγων κατανάλωνε συνήθως περισσότερα λαχανικά από τους παμφάγους και επιπλέον τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για όλους τους χορτοφάγους ανεξάρτητα από το αν κατανάλωναν ή όχι υποπροϊόντα ζωικής προέλευσης (Acosta-Navarro *et al.,* 2024).

Ακόμη μια έρευνα η οποία διεξήχθη με δεδομένα από διάφορες χώρες της Ευρώπης διερεύνησε την πιθανή σχέση μεταξύ της κατανάλωσης λαχανικών και των θανάτων από COVID-19 (Fonseca *et al.*,, 2020). Εξετάστηκαν δεδομένα σχετικά με τη μέση κατανάλωση λαχανικών ανά χώρα από την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων και τα συνέκριναν με τα ποσοστά θανάτων οφειλόμενα στον COVID-19 σε αυτές τις χώρες. Από τα αποτελέσματα της έρευνας αξιοσημείωτη αποτελεί μια σημαντική σχέση μεταξύ της υψηλότερης κατανάλωσης υποπροϊόντων λαχανικών όπως του λάχανου και των αγγουριών και των χαμηλότερων ποσοστών θανάτου από COVID-19. Στις χώρες όπου οι άνθρωποι έτρωγαν κατά μέσο όρο περισσότερο λάχανο και αγγούρια, το ποσοστό θανάτου από COVID-19 φάνηκε να είναι χαμηλότερο με τους συντελεστές να κυμαίνονται από 11, έως και 13,6 %. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή δεν αποδεικνύει τόσο την αιτία και το αποτέλεσμα, αλλά επισημαίνει πως η κατανάλωση συγκεκριμένων λαχανικών, ιδίως λάχανου και αγγουριών, ίσως αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω σε σχέση με το COVID-19 καθώς στα υπόλοιπα λαχανικά δεν εμφανίστηκε ιδιαίτερα σημαντική στατιστική διαφορά όσον αφορά την ποσοστιαία μεταβολή (p-value > 0,05) (Fonseca *et al.*,, 2020).

Ιδιαίτερα σημαντικό κομμάτι για τον ασθενή κατά την διάρκεια της νόσησης με SARS-CoV-2 αποτελεί και η κατάσταση του ανοσοποιητικού του συστήματος, καθώς επηρεάζεται άμεσα από τον ιό, οπότε η μετρίαση και η καταστολή υποκείμενων νοσημάτων του ασθενή παράλληλα με τον κορονοϊό αποτελεί σημαντική πρόκληση για τον κάθε οργανισμό. Σε αυτό το πλαίσιο τα λαχανικά υποστηρίζουν ενεργά τον οργανισμό ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου όπως πάσχοντες από διαβήτη (Yen *et al.,* 2022; Koloverou *et al.*,, 2016). Μια μεγάλη ανάλυση δεδομένων από πολλαπλές

μελέτες (πάνω από 160.000 συμμετέχοντες) διαπίστωσε ισχυρή σχέση μεταξύ του διαβήτη και σοβαρής σοβαρή νόσηση ή και πρόκληση θανάτου από COVID-19 (Kumar *et al.,* 2020). Τα άτομα με διαβήτη είχαν σχεδόν διπλάσιες πιθανότητες (αναλογία πιθανοτήτων: 1,90) να μην επιβιώσουν κατά την νόσηση τους από COVID-19 και πάνω από δυόμισι φορές περισσότερες πιθανότητες (αναλογία πιθανοτήτων: 2,75) να χειροτερέψει σημαντικά η κλινική τους κατάσταση σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς διαβήτη. Επιπρόσθετα, μια ανησυχητική σχέση μεταξύ του COVID-19 και των διαβητικών επιπλοκών αναδεικνύει μια έρευνα η οποία αναφέρει πως η λοίμωξη με COVID-19 φάνηκε να προκαλεί κέτωση ή κετοξέωση, η οποία με την σειρά της συνδέθηκε περαιτέρω με μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου ιδιαίτερα για τους ασθενείς με διαβήτη (Li *et al.,* 2020).

Τα λαχανικά προσφέρουν επίσης αρκετά πλεονεκτήματα στην άμυνα του οργανισμού ενάντια σε διάφορα καρδιαγγειακά νοσήματα (Tang *et al.,*, 2017). Όπως έχει προαναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο γνωστές επιπλοκές του κορονοϊού οδηγούν σε αγγειακή φλεγμονή, μυοκαρδίτιδα και καρδιακές αρρυθμίες σε ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση (Huang *et al.,*, 2020), επομένως η καλύτερη θωράκιση του ανοσοποιητικού συστήματος του ασθενή ενάντια σε τέτοιου είδους παθήσεις έχει ως αποτέλεσμα την βέλτιστη πρόληψη ή αντιμετώπιση τους. Επιπλέον δεδομένα αναγνωρίζουν πως τα άτομα με καρδιακές παθήσεις ή άλλα καρδιαγγειακά προβλήματα είναι πολύ πιο πιθανό να περάσουν την ασθένεια του COVID-19 με πιο έντονα συμπτώματα, ενώ δείχνουν πως στατιστικά έχουν έξι φορές περισσότερες πιθανότητες να χρειαστούν νοσηλεία και δώδεκα φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν κατά την διάρκεια νόσησης από τον ιό σε σύγκριση με άτομα χωρίς αυτές τις υποκείμενες παθήσεις (Stokes, 2020). Στην πραγματικότητα, οι καρδιαγγειακές νόσοι είναι το πιο συχνό πρόβλημα υγείας που εντοπίζεται σε άτομα που νοσηλεύονται με COVID-19, επηρεάζοντας περίπου το ένα τρίτο των ασθενών, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει την σημασία κατασταλτικών παραγόντων έναντι σε αυτές.

4.2 φρούτα

Τα φρούτα όπως και τα λαχανικά αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της μεσογειακής διατροφής και συμπεριλαμβάνονται σε αμέτρητες έρευνες και μελέτες οι

οποίες απαριθμούν τα διάφορα οφέλη υγείας που προσδίδουν στον ανθρώπινο οργανισμό (Harvard T.H. Chan, 2012).

Μια μελέτη με τη χρήση μηχανικής μάθησης διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και των αποτελεσμάτων του SARS-CoV-2 σε διάφορες χώρες (Yedjou *et al.,*, 2021).Διαπιστώθηκε ότι σε ανεπτυγμένες χώρες, οι άνθρωποι που έτρωγαν λιγότερα φρούτα είχαν περισσότερες Stroke πιθανότητες να νοσήσουν με τον ιό και περισσότερους θανάτους οφειλόμενους σε αυτόν, σε σύγκριση με άτομα τα οποία είχαν υψηλότερη κατανάλωση φρούτων. Επίσης, παρόμοιο μοτίβο παρατηρήθηκε και σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου οι άνθρωποι τρώνε μεγάλες ποσότητες φρούτων, όπου διαπιστώθηκαν και πάλι χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης του ιού και θανάτων. Παρόλα αυτά, μια σημαντική λεπτομέρεια που έφερε στην επιφάνεια η έρευνα αυτή αποτελεί το γεγονός ότι, στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου οι άνθρωποι έτρωγαν γενικά περισσότερα φρούτα, τα ποσοστά του COVID-19 παρέμεναν υψηλότερα από ότι σε ανεπτυγμένες χώρες με απλά επαρκή κατανάλωση φρούτων, υπονοώντας διάφορους ακόμη παράγοντες στο παρασκήνιο (Yedjou *et al.,*, 2021).

Σημαντική αναφορά γίνεται και στη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης τροφίμων, πλούσιων σε φυτικές ίνες όπου συμπεριλαμβάνονται και τα φρούτα, και της σοβαρότητας του COVID-19 σε νοσούντες ασθενείς (Tadbir Vajargah *et al.,* 2022). Ένα μικρό ποσοστό των ασθενών είχε ήπια συμπτώματα 5,6% (n=14), ενώ το μεγαλύτερο μέρος των συμμετεχόντων εμφάνιζε είτε μέτριας σοβαρότητας συμπτώματα 48,4% (n=121) είτε έντονα συμπτώματα 46% (n=115). Μεταξύ των συμμετεχόντων διαπιστώθηκε ότι τα άτομα τα οποία κατανάλωναν κατά βάση περισσότερα φρούτα σε σχέση με τους υπόλοιπους, είχαν την τάση να περνάνε αρκετά πιο ανώδυνα την νοσηλεία τους από τον κορονοϊό. Αυτό περιελάβανε μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, ταχύτερους χρόνους ανάρρωσης, χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονής (CRP) και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης κοινών συμπτωμάτων όπως πονόλαιμος, ναυτία, μυϊκοί πόνοι, βήχας, αδυναμία, πυρετός και ρίγη (Tadbir Vajargah *et al.,* 2022).

Παρομοίως, σε μελέτη κοορτής η οποία άντλησε δεδομένα από έρευνα η οποία εκτελέστηκε με την χρήση κινητών τηλεφώνων (smartphone) γνωστή και ως “COVID Symptom Study” που διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ, εξέτασε πώς μια υγιεινή διατροφή με βάση τις φυτικές τροφές όπως τα φρούτα επηρεάζει τον κίνδυνο για

νόσηση καθώς και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του COVID-19 (Sharma *et al.*,, 2023). Τα εξαγόμενα αποτελέσματα κατέληξαν πως τα άτομα που ακολουθούσαν μια διατροφή πλούσια σε φρούτα και διάφορα ακόμα φυτικά προϊόντα εμφάνιζαν μικρή αλλά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης του ιού (HR 0.91; 95% CI 0.88 to 0.94) και ουσιαστικότερη μείωση του κινδύνου νόσησης υπό του ιού σε πιεσμένη κατάσταση υγείας (HR 0.59; 95% CI 0.47 to 0.74), σε σύγκριση με εκείνους που δεν κατανάλωναν στο ίδιο βαθμό αυτές τις τροφές.

4.2.1 Ελαιόλαδο

Το ενδιαφέρον του επιστημονικού κλάδου κεντρίζεται από τις ευεργετικές ιδιότητες του ελαιόλαδου στο πλαίσιο της πρόληψης και αντιμετώπισης ενάντια στον SARS-CoV-2 όπως φαίνεται και σε ορισμένες μελέτες (Majumder *et al.,* 2022; Dülger *et al.,* 2023; Selim *et al.,* 2023).

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε κατά πόσον η κατανάλωση ελαιολάδου μπορεί να επηρεάσει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων του κορονοϊού, όπου οι ερευνητές εξέτασαν 62 νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, οι μισοί από τους οποίους ανέφεραν ότι κατανάλωναν τουλάχιστον 50 ml ελαιολάδου ημερησίως (Dülger *et al.,* 2023). Τα ευρήματα της μελέτης εμφάνισαν πως η κατανάλωση ελαιολάδου σχετίζεται εν μέρει με:

- Μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο, καθώς η ομάδα των ασθενών που κατανάλωναν ελαιόλαδο είχε συντομότερη παραμονή στο νοσοκομείο σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.
- Μειωμένη ανάγκη για εντατική θεραπεία, καθώς διαπιστώθηκε ότι λιγότεροι ασθενείς χρειάστηκαν εντατική θεραπεία (ΜΕΘ) στην ομάδα του ελαιολάδου.
- Χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας καθώς, οι ασθενείς που κατανάλωναν ελαιόλαδο ημερησίως είχαν μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας σε σύγκριση με τα άτομα που δεν το κατανάλωναν.

Σε διαφορετική μελέτη, οι ερευνητές εξέτασαν τα συστατικά του ελαιολάδου και πώς αυτά αλληλεπιδρούν με διάφορες ασθένειες σε μια μεγάλης κλίμακας αναζήτησης η οποία εξέτασε τις υπάρχουσες έρευνες σχετικά με το ελαιόλαδο και τα οφέλη του για την υγεία από 1990 έως το 2019, έτσι ώστε να υποστηριχθεί η χρήση του έναντι και στον SARS-

CoV-2 (Majumder *et al.*,,- 2022). Διαπίστωσαν ότι οι μέθοδοι που διατηρούν τα φυσικά συστατικά του ελαιολάδου (πολυφαινόλες) φαίνεται να είναι οι πιο ευεργετικές έναντι του ιού και συμπέραναν ότι η κατανάλωση ελαιολάδου είναι βοηθητική για την υγεία του ασθενή με διάφορους τρόπους, συμπεριλαμβανομένης της πιθανής συμβολής στην πρόληψη επιπλοκών του COVID-19 όπως καρδιαγγειακών νοσημάτων και φλεγμονών, αλλά και στην πρόληψη νόσησης από τον ίδιο τον ιό.

Η τελευταία έρευνα επικεντρώθηκε στον εντοπισμό συγκεκριμένων στοιχείων που βρίσκονται μέσα στο ελαιόλαδο και που έχουν την ικανότητα να καταπολεμήσουν την νόσο που προκαλεί τον COVID-19 (Selim *et al.*,- 2023). Χρησιμοποιώντας ένα ειδικό μοντέλο, διαπιστώθηκε ότι ορισμένα από αυτά τα συστατικά φαίνεται να εμποδίζουν τις πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός για να αναπαραχθεί, επομένως με λογική συνέχεια αναδεικνύεται πως αυτά τα συστατικά του ελαιολάδου έχουν πιθανές αντί-ιικές ιδιότητες εξειδικευμένες κατά του SARS-CoV-CoV-2.

4.3 Όσπρια

Τα όσπρια είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό τρόφιμο το οποίο καλύπτει αρκετούς ρόλους στο πλαίσιο μιας δίαιτας και όλο και περισσότερα στοιχεία δείχνουν την χρησιμότητα τους στην πρόληψη και τη διαχείριση ορισμένων προβλημάτων υγείας, όπως ο διαβήτης τύπου 2, η υπερλιπιδαιμία, η υπέρταση και η παχυσαρκία(Polak, Phillips and Campbell, 2015)

Μια μελέτη στην Πόλη του Μεξικού εξέτασε τη σχέση μεταξύ της διατροφής και των συμπτωμάτων του COVID-19 δίνοντας περισσότερο έμφαση στην κατανάλωση οσπρίων και δημητριακών (Salazar-Robles *et al.*,-, 2021). Οι ερευνητές παρακολούθησαν 236 άτομα που επισκέφθηκαν μια κλινική για υποψία COVID-19 μεταξύ Οκτωβρίου 2020 και Ιανουαρίου 2021 με τα άτομα να χωρίζονται σε θετικά και αρνητικά αναγνωρισμένα κρούσματα όπου λιγότεροι από τους μισούς (103) βρέθηκαν θετικοί με τον ιό, ενώ οι υπόλοιποι (133) βρέθηκαν αρνητικοί. Ανάμεσα στα άτομα που εξετάστηκαν θετικά συλλέχθηκαν ορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή τους χρησιμοποιώντας ένα διαδικτυακό ερωτηματολόγιο και όσοι εξ' αυτών είχαν ηπιότερα συμπτώματα παρατηρήθηκε ότι ανέφεραν την κατανάλωση περισσότερων όσπρια τους τελευταίους 3

μήνες σε σύγκριση με τα άτομα τα οποία αντιμετώπιζαν πιο σοβαρά συμπτώματα. Αυτά τα αποτελέσματα εμφανίζουν μια πιθανή σχέση μεταξύ της υψηλότερης πρόσληψης οσπρίων και των ηπιότερων συμπτωμάτων του COVID-19, χωρίς βέβαια να το αποδεικνύει εξ ολοκλήρου (Salazar-Robles *et al.,*-, 2021).

Επιπρόσθετα, μια μεταανάλυση εξέτασε την ποιότητα της διατροφής ενός γενικού πληθυσμού πριν από την πανδημία ως προς την δυνατότητα επιρροής του κινδύνου νόσησης με COVID-19 και εν συνέχεια την ανάγκη για νοσηλεία (Rahmati *et al.-,*, 2023). Οι μελέτες οι οποίες εξετάστηκαν στην μετα-ανάλυση συγκεντρώθηκαν από διάφορες διαδεδομένες βάσης δεδομένων με ημερομηνία δημοσίευσης έως και τον Σεπτέμβριο του 2022 και διαπιστώθηκε μια σύνδεση μεταξύ των ατόμων που έτρωγαν μια υψηλής βαθμολογίας δίαιτα, η οποία είχε αρκετά όσπρια και λαχανικά μεταξύ άλλων, πριν από την πανδημία. Η σύνδεση αυτή έδειξε πως αυτά τα άτομα:

- Έχουν λιγότερες πιθανότητες να μολυνθούν από το κορονοϊό σε σχέση με άλλου τύπου δίαιτες κατά περίπου 28%.
- Έχουν σημαντικά λιγότερες πιθανότητες να χρειαστούν νοσηλεία σε νοσοκομειακές εγκαταστάσεις λόγω του κορονοϊού κατά περίπου 62%.

Η μελέτη λοιπόν καταλήγει πως η τήρηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου εμφανίζει κάποιου είδους συσχέτιση με χαμηλότερο κίνδυνο μόλυνσης από το COVID-19 και νοσηλείας λόγω αυτού (Rahmati *et al.,* 2023).

4.4 Θαλασσινά

Η κατανάλωση θαλασσινών διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην ανθρώπινη υγεία καθώς διάφορα συστατικά που εμπεριέχονται σε αυτά αποτελούν κρίσιμα συστατικά για τον ανθρώπινο εγκέφαλο και συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη και τη λειτουργία του, για την νευροανάπτυξη και για την συνολική υγεία (Golding, 2024). Στην περίπτωση του SARS-CoV-CoV-2 υπάρχουν διάφορες μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν τα πλεονεκτήματα υγείας που προσφέρουν τα θαλασσινά στο σύνολο τους (Rathod *et al.,* 2022) αλλά και πιο συγκεκριμένα τα λιπαρά τους (Torrinhas *et al.,*, 2021; Ma *et al.,*, 2022).

Μια μελέτη που διερεύνησε την επίδραση των διατροφικών συστατικών στην ανάρρωση από COVID-19, από μια δεξαμενή δεδομένων συγκεντρωμένη από 170 χώρες, χρησιμοποίησε στατιστική μοντελοποίηση για να αξιολογήσει την επίδραση αυτών των διαφόρων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών (Cobre *et al.,* 2022). Ανάμεσα στην πληθώρα τροφίμων εντός της μελέτης αναφέρονται τα ψάρια και τα θαλασσινά, τα οποία εμφανίζουν θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσής τους και του ρυθμού ανάκαμψης από την νόσηση του ιού ειδικά σε χώρες οι οποίες δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα πείνας. Πιο λεπτομερώς, ο εκτιμώμενος συντελεστής (β) για την κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών ήταν 8,240, με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) που κυμαινόταν από 5,714 έως 9,235 και η τιμή p-value 0,032 ήταν η οποία υποδηλώνει μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Cobre *et al.,* 2022).

Μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 110.440 συμμετέχοντες ηλικίας 37 έως 73 ετών διερεύνησε τις συσχετίσεις της συνήθους κατανάλωσης συμπληρωμάτων ιχθυελαίου με τη λοίμωξη από τον κορονοϊό, την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή τη θνησιμότητα λόγω της νόσου του COVID-19 σε μια μεγάλης κλίμακας κοορτή (Ma *et al.,* 2022). Οι εκτιμώμενοι λόγοι κινδύνου για τα άτομα τα οποία κατανάλωναν ιχθυέλαιο έναντι των ατόμων που δεν το κατανάλωναν ήταν 0,95 (95% CI 0,93 έως 0,98) για τη μόλυνση από SARS-CoV-2 μεταξύ των συμμετεχόντων με χρόνο παρακολούθησης λιγότερο από 12,1 έτη (δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις για τους συμμετέχοντες με χρόνο παρακολούθησης άνω των 12,1 ετών). Επιπλέον, όσων αφορά τις υπόλοιπες εκβάσεις οι λόγοι κινδύνου ήταν 0,79 (95% CI 0,71 έως 0,88) για την περίπτωση εισαγωγής στο νοσοκομείο και 0,72 (95% CI 0,60 έως 0,87) για την περίπτωση της θνησιμότητας λόγω του ιού. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι άνθρωποι που λαμβάνουν τακτικά συμπληρώματα ιχθυελαίου μπορεί να έχουν λιγότερες πιθανότητες να νοσηλευτούν ή να πεθάνουν από τον κορονοϊό σε σύγκριση με εκείνους που δεν τα λαμβάνουν, ωστόσο δεν υπήρξε ιδιαίτερα σημαντική σχέση μεταξύ του ιχθυελαίου και της πιθανότητας μόλυνσης από τον ίδιο τον ιό (Ma *et al.,* 2022).

Επίσης, μια πιλοτική έρευνα εξέτασε μια πιθανή σχέση μεταξύ των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, τα οποία αποτελούν τα πιο χαρακτηριστικά θρεπτικά συστατικά των θαλασσινών, και του κινδύνου θανάτου COVID-19 σε 100 νοσηλευόμενους ασθενείς (Asher *et al.,* 2021). Κατά την διαδικασία βαθμολόγησης των αποτελεσμάτων

χρησιμοποιήθηκε ο Δείκτης Ωμέγα-3 (O3I) για την καλύτερη ταξινόμηση τους. Οι ασθενείς με υψηλότερο O3I (5,7% ή περισσότερο) είχαν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να χάσουν την ζωή από τον κορονοϊό σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλότερο O3I, αν και η ισχύς αυτής της συσχέτισης χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση σε μεγαλύτερες μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η μεσογειακή διατροφή και ο SARS-CoV-2 εμφανίζουν αρκετές συνδέσεις, οι οποίες μπορούν να παρατηρηθούν από την ανάλυση των χαρακτηριστικών τους και γίνονται πιο διακριτές από τις μελέτες που εστιάζουν στην συσχέτιση αυτών των δύο παραγόντων. Συγκεκριμένα στοιχεία της μεσογειακής διατροφής επηρεάζουν την επίδραση που έχει ο ιός σε κάθε άτομο, προσφέροντας την ευκαιρία για την εμφάνιση μιας πιο ήπιας μορφής του και κατ' επέκταση μιας πιο αναίμακτης νόσησης του ασθενή. Τα διάφορα συστατικά από τα οποία αποτελείται η ΜΔ/ΚΔ προδίδουν ευεργετικές ιδιότητες σε πολλές κομμάτια του οργανισμού όπως το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα τα οποία προβάλλει ο κορονοϊός δημιουργώντας το κατάλληλο στρώμα άμυνας για την αντιμετώπισή του. Επομένως, η μεσογειακή διατροφή επιβεβαιώνεται ως ένας αδιαμφισβήτητα σημαντικός παράγοντας στην δριμύτητα των συμπτωμάτων του COVID-19, αποτέλεσμα το οποίο ανάγεται από τις περισσότερες μελέτες οι οποίες ασχολούνται με αυτό το θέμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abdulah DM, Hassan AB. Relation of dietary factors with infection and mortality rates of COVID-19 across the world. J Nutr Heal Aging. (2020) 24:1011–8. 10.1007/s12603-020-1512-3
2. Abou-Ismail, M.Y. *et al.,* (2020) 'The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management', *Thrombosis Research*, 194, pp. 101–115. Available at: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029.
3. Ackermann, M. *et al.,* (2020) 'Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19', *The New England Journal of Medicine*, 383(2), pp. 120–128. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432.
4. Acosta-Navarro, J.C. *et al.,* (2024) 'Vegetarian and plant-based diets associated with lower incidence of COVID-19', *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, p. e000629. Available at: https://doi.org/10.1136/bmjnph-2023-000629.
5. Agnoli, C. *et al.,* (2018) 'Adherence to a Mediterranean diet and long-term changes in weight and waist circumference in the EPIC-Italy cohort', *Nutrition & Diabetes*, 8(1), p. 22. Available at: https://doi.org/10.1038/s41387-018-0023-3.
6. Agustí, A. *et al.,* (2022) 'Add-on inhaled budesonide in the treatment of hospitalised patients with COVID-19: a randomised clinical trial', *The European Respiratory Journal*, 59(3), p. 2103036. Available at: https://doi.org/10.1183/13993003.03036-2021.
7. Ahmadi MN, Huang BH, Inan-Eroglu E, Hamer M, Stamatakis E. Lifestyle risk factors and infectious disease mortality, including COVID-19, among middle aged and older adults: evidence from a community-based cohort study in the United Kingdom. Brain Behav Immun. (2021) 96:18–27. 10.1016/j.bbi.2021.04.022
8. Aiyegbusi, O.L. *et al.,* (2021) 'Symptoms, complications and management of long COVID: a review', *Journal of the Royal Society of Medicine*, 114(9), pp. 428–442. Available at: https://doi.org/10.1177/01410768211032850.
9. Alkhatib, A. (2020) 'Olive oil nutraceuticals and chronic disease prevention: More than an offshoot of the Mediterranean diet', in, pp. 363–370. Available at: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818649-7.00033-3.
10. An, Y.-W. *et al.,* (2021) 'Liver function recovery of COVID-19 patients after discharge, a follow-up study', *International Journal of Medical Sciences*, 18(1), pp. 176–186. Available at: https://doi.org/10.7150/ijms.50691.
11. Anand David, A.V., Arulmoli, R. and Parasuraman, S. (2016) 'Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid', *Pharmacognosy Reviews*, 10(20), pp. 84–89. Available at: https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044.
12. Andersen, K.G. *et al.,* (2020) 'The proximal origin of SARS-CoV-2', *Nature Medicine*, 26(4), pp. 450–452. Available at: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9.
13. ARDS Definition Task Force *et al.,* (2012) 'Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition', *JAMA*, 307(23), pp. 2526–2533. Available at: https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669.
14. Armocida, B. *et al.,* (2020) 'The Italian health system and the COVID-19 challenge', *The Lancet. Public Health*, 5(5), p. e253. Available at: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30074-8.
15. Asher, A. *et al.,* (2021) 'Blood omega-3 fatty acids and death from COVID-19: A pilot study', *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 166, p. 102250. Available at: https://doi.org/10.1016/j.plefa.2021.102250.
16. Azkur, A.K. *et al.,* (2020) 'Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19', *Allergy*, 75(7), pp. 1564–1581. Available at: https://doi.org/10.1111/all.14364.
17. Bach-Faig, A. *et al.,* (2011) 'Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates', *Public Health Nutrition*, 14(12A), pp. 2274–2284. Available at: https://doi.org/10.1017/S1368980011002515.

18. Baghaki, S. *et al.,* (2020) 'COX2 inhibition in the treatment of COVID-19: Review of literature to propose repositioning of celecoxib for randomized controlled studies', *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 101, pp. 29–32. Available at: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1466.
19. Balachandran, K.K. (2001) *Post-harvest Technology of Fish and Fish Products*. Daya Publishing House.
20. Batiha GES, Alqarni M, Awad DAB, Algammal AM, Nyamota R, Wahed MII, et al. Dairy-derived and egg white proteins in enhancing immune system against COVID-19. Front Nutr. (2021) 8: 10.3389/fnut.2021.629440
21. Baud, D. *et al.,* (2020) 'Real estimates of mortality following COVID-19 infection', *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(7), p. 773. Available at: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X.
22. Becerra-Tomás, N. *et al.,* (2018) 'Legume consumption is inversely associated with type 2 diabetes incidence in adults: A prospective assessment from the PREDIMED study', *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(3), pp. 906–913. Available at: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.015.
23. Beck MA, Levandert OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. J Nutr. (2003) 133:1463S–7S. 10.1093/jn/133.5.1463S
24. Behzadipour Y, Gholampour M, Pirhadi S, Seradj H, Khoshneviszadeh M, Hemmati S. Viral 3CLpro as a target for antiviral intervention using milk-derived bioactive peptides. Int J Pept Res Ther. (2021). 10.1007/s10989-021-10284-y
25. Bendall, C.L. *et al.,* (2018) 'Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(18), pp. 3070–3084. Available at: https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1351917.
26. Bendich, A. and Olson, J.A. (1989) 'Biological actions of carotenoids1', *The FASEB Journal*, 3(8), pp. 1927–1932. Available at: https://doi.org/10.1096/fasebj.3.8.2656356.
27. Benedik, E. (2022) 'Sources of vitamin D for humans', *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernahrungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition*, 92(2), pp. 118–125. Available at: https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000733.
28. Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Vitamin D deficiency and low serum calcium as predictors of poor prognosis in patients with severe COVID-19. J Am Coll Nutr. (2021) 40:104–10. 10.1080/07315724.2020.1856013
29. Bhushan, A. *et al.,* (2018) 'Adherence to Mediterranean diet and subjective cognitive function in men', *European Journal of Epidemiology*, 33(2), pp. 223–234. Available at: https://doi.org/10.1007/s10654-017-0330-3.
30. Boskou, D. (2009) 'Culinary applications of Olive oil.-Minor constituents and cooking,Boskou D', in *Olive Oil: Minor Constituents and Health*, pp. 1–6.
31. BourBour, F. *et al.,* (2023) 'Nutrients in prevention, treatment, and management of viral infections; special focus on Coronavirus', *Archives of Physiology and Biochemistry*, 129(1), pp. 16–25. Available at: https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1791188.
32. Bousquet, J. *et al.,* (2020) 'Nrf2-interacting nutrients and COVID-19: time for research to develop adaptation strategies', *Clinical and Translational Allergy*, 10(1), p. 58. Available at: https://doi.org/10.1186/s13601-020-00362-7.
33. Boye, J., Zare, F. and Pletch, A. (2010) 'Pulse proteins: Processing, characterization, functional properties and applications in food and feed', *Food Research International*, 43(2), pp. 414–431. Available at: https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.09.003.
34. Bressani, R., Navarrete, D.A. and Elias, L.G. (1984) 'The nutritional value of diets based on starchy foods and common beans', *Qualitas Plantarum Plant Foods for Human Nutrition*, 34(2), pp. 109–115. Available at: https://doi.org/10.1007/BF01094838.
35. Burnham, E.L. *et al.,* (2014) 'The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance', *The European Respiratory Journal*, 43(1), pp.

276–285. Available at: https://doi.org/10.1183/09031936.00196412.
36. Calder, P.C. (2010) 'Omega-3 fatty acids and inflammatory processes', *Nutrients*, 2(3), pp. 355–374. Available at: https://doi.org/10.3390/nu2030355.
37. Cao, Y. *et al.,* (2020) 'Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), pp. 137-146.e3. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.019.
38. Cao, Y.-C., Deng, Q.-X. and Dai, S.-X. (2020) 'Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence', *Travel Medicine and Infectious Disease*, 35, p. 101647. Available at: https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101647.
39. Carfì, A. *et al.,* (2020) 'Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19', *JAMA*, 324(6), pp. 603–605. Available at: https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
40. Carlos S, De La Fuente-Arrillaga C, Bes-Rastrollo M, Razquin C, Rico-Campà A, Martínez-González MA, et al. Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. Nutrients. (2018) 10:439. 10.3390/nu10040439
41. Carr, A.C. and Maggini, S. (2017) 'Vitamin C and Immune Function', *Nutrients*, 9(11), p. 1211. Available at: https://doi.org/10.3390/nu9111211.
42. Centers, for Disease Control Prevention. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission | CDC. Available online at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html
43. Chan, J.F.-W. *et al.,* (2020) 'Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan', *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), pp. 221–236. Available at: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902.
44. Chan, L. *et al.,* (2021) 'AKI in Hospitalized Patients with COVID-19', *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 32(1), pp. 151–160. Available at: https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615.
45. Charters, S. (2006) *Wine and Society*. Routledge.
46. Chatterjea, M.N. and Shinde, R. (2011) *Textbook of Medical Biochemistry: Eighth Edition*. Wife Goes On.
47. Chen, N. *et al.,* (2020) 'Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study', *Lancet (London, England)*, 395(10223), pp. 507–513. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
48. Chen, Y. *et al.,* (2013) 'Protective effects of naringin against paraquat-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice', *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 58, pp. 133–140. Available at: https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.04.024.
49. Cheung, K.S. *et al.,* (2020) 'Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis', *Gastroenterology*, 159(1), pp. 81–95. Available at: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065.
50. Chew, B.P. and Park, J.S. (2004) 'Carotenoid action on the immune response', *The Journal of Nutrition*, 134(1), pp. 257S-261S. Available at: https://doi.org/10.1093/jn/134.1.257S.
51. Chopra, V. *et al.,* (2021) 'Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19', *Annals of Internal Medicine*, 174(4), pp. 576–578. Available at: https://doi.org/10.7326/M20-5661.
52. Chu, Q. *et al.,* (2019) 'Flavonoids from Apios americana Medikus Leaves Protect RAW264.7 Cells against Inflammation via Inhibition of MAPKs, Akt-mTOR Pathways, and Nfr2 Activation', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, p. 1563024. Available at: https://doi.org/10.1155/2019/1563024.
53. Cobre, A.F. *et al.,* (2022) 'Influence of foods and nutrients on COVID-19 recovery: A multivariate analysis of data from 170 countries using a generalized linear model', *Clinical Nutrition*, 41(12), pp. 3077–3084. Available at: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.018.

54. Conti, P. *et al.,* (2020) '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', *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), pp. 327–331. Available at: https://doi.org/10.23812/CONTI-E.
55. Coopersmith, C.M. *et al.,* (2021) 'The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness', *Critical Care Medicine*, 49(4), pp. 598–622. Available at: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004895.
56. Cronin, P. *et al.,* (2021) 'Dietary Fibre Modulates the Gut Microbiota', *Nutrients*, 13(5), p. 1655. Available at: https://doi.org/10.3390/nu13051655.
57. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Jering KS, Bhatt AS, Rosenthal N, et al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. JAMA Intern Med. (2021) 181:379–81. 10.1001/jamainternmed.2020.5313
58. D'Avolio, A. *et al.,* (2020) '25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2', *Nutrients*, 12(5), p. 1359. Available at: https://doi.org/10.3390/nu12051359.
59. Daneshgaran, G., Dubin, D.P. and Gould, D.J. (2020) 'Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review', *American Journal of Clinical Dermatology*, 21(5), pp. 627–639. Available at: https://doi.org/10.1007/s40257-020-00558-4.
60. Davey, A., McAuley, D.F. and O'Kane, C.M. (2011) 'Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair', *The European Respiratory Journal*, 38(4), pp. 959–970. Available at: https://doi.org/10.1183/09031936.00032111.
61. Davis, C. *et al.,* (2015) 'Definition of the Mediterranean Diet: A Literature Review', *Nutrients*, 7(11), pp. 9139–9153. Available at: https://doi.org/10.3390/nu7115459.
62. Dawson, M.I. (2000) 'The importance of vitamin A in nutrition', *Current Pharmaceutical Design*, 6(3), pp. 311–325. Available at: https://doi.org/10.2174/1381612003401190.
63. De Araújo Morais AH, Aquino JDS, Da Silva-Maia JK, Vale SHDL, MacIel BLL, Passos TS. Nutritional status, diet and viral respiratory infections: perspectives for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Br J Nutr. (2021) 125:851–62. 10.1017/S0007114520003311
64. de Lorgeril, M. *et al.,* (1998) 'Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate', *Archives of Internal Medicine*, 158(11), pp. 1181–1187. Available at: https://doi.org/10.1001/archinte.158.11.1181.
65. Deschasaux-Tanguy M, Srour B, Bourhis L, Arnault N, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Nutritional risk factors for SARS-CoV-2 infection: a prospective study within the NutriNet-Santé cohort. BMC Med. (2021) 19:290. 10.1186/s12916-021-02168-1
66. Detopoulou P, Demopoulos CA, Antonopoulou S. Micronutrients, phytochemicals and mediterranean diet: a potential protective role against covid-19 through modulation of paf actions and metabolism. Nutrients. (2021) 13:1–25. 10.3390/nu13020462
67. Di Filippo L, Formenti AM, Rovere-Querini P, Carlucci M, Conte C, Ciceri F, et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19. Endocrine. (2020) 68:475–8. 10.1007/s12020-020-02383-5
68. Di Francesco, S. and Tenaglia, R.L. (2017) 'Mediterranean diet and erectile dysfunction: a current perspective', *Central European Journal of Urology*, 70(2), pp. 185–187. Available at: https://doi.org/10.5173/ceju.2017.1356.
69. Di Gioia, F. *et al.,* (2020) 'Grown to Be Blue—Antioxidant Properties and Health Effects of Colored Vegetables. Part II: Leafy, Fruit, and Other Vegetables', *Antioxidants*, 9(2), p. 97. Available at: https://doi.org/10.3390/antiox9020097.
70. Di Pierro, F. *et al.,* (2021) 'Possible Therapeutic Effects of Adjuvant Quercetin Supplementation Against Early-Stage COVID-19 Infection: A Prospective, Randomized, Controlled, and Open-Label Study', *International Journal of General Medicine*, 14, pp. 2359–2366. Available at: https://doi.org/10.2147/IJGM.S318720.
71. Dias, J.S. (2012) 'Nutritional Quality and Health Benefits of Vegetables: A Review', *Food and Nutrition Sciences*, 3(10), pp. 1354–1374. Available at:

https://doi.org/10.4236/fns.2012.310179.
72. Diniz, L.R.L. *et al.,* (2020) 'Mechanistic Aspects and Therapeutic Potential of Quercetin against COVID-19-Associated Acute Kidney Injury', *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(23), p. 5772. Available at: https://doi.org/10.3390/molecules25235772.
73. Dong E, Du H, Gardner L. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV). Available online at: https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6
74. Doseděl, M. *et al.,* (2021) 'Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination', *Nutrients*, 13(2), p. 615. Available at: https://doi.org/10.3390/nu13020615.
75. Drago, L. *et al.,* (2008) 'In Vitro Antiviral Activity of Resveratrol Against Respiratory Viruses', *Journal of Chemotherapy* [Preprint]. Available at: https://doi.org/10.1179/joc.2008.20.3.393.
76. Du, Y. *et al.,* (2021) 'Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis', *Metabolism: Clinical and Experimental*, 117, p. 154373. Available at: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154373.
77. Dülger, A. *et al.,* (2023) 'Olive Oil Protection Against Covid-19 Infection. Aegean Miracle.', *Clinical Nutrition Espen*, 54, p. 626. Available at: https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.09.493.
78. El Khoury CN, Julien SG. Inverse association between the mediterranean diet and COVID-19 risk in Lebanon: a case-control study. Front Nutr. (2021) 8:707359. 10.3389/fnut.2021.707359
79. El Khoury, C.N. and Julien, S.G. (2021) 'Inverse Association Between the Mediterranean Diet and COVID-19 Risk in Lebanon: A Case-Control Study', *Frontiers in Nutrition*, 8, p. 707359. Available at: https://doi.org/10.3389/fnut.2021.707359.
80. Elfström KM, Blomqvist J, Nilsson P, Hober S, Pin E, Månberg A, et al. Differences in risk for SARS-CoV-2 infection among healthcare workers. Prev Med Reports. (2021) 24:101518. 10.1016/j.pmedr.2021.101518
81. Eslamloo, K. *et al.,* (2017) 'Transcriptome profiling of antiviral immune and dietary fatty acid dependent responses of Atlantic salmon macrophage-like cells', *BMC genomics*, 18(1), p. 706. Available at: https://doi.org/10.1186/s12864-017-4099-2.
82. Esposito, K. *et al.,* (2015) 'A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses', *BMJ open*, 5(8), p. e008222. Available at: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008222.
83. European Commission (2022) *Olive oil - European Commission*. Available at: https://agriculture.ec.europa.eu/farming/crop-productions-and-plant-based-products/olive-oil_en (Accessed: 13 February 2024).
84. European Commission (2024) *Food-Based Dietary Guidelines recommendations for legumes | Knowledge for policy*. Available at: https://knowledge4policy.ec.europa.eu/health-promotion-knowledge-gateway/food-based-dietary-guidelines-europe-table-6_en (Accessed: 12 February 2024).
85. Eurostat (2019) *Nutritional habits statistics*. Available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Nutritional_habits_statistics (Accessed: 12 February 2024).
86. Fanni, D. *et al.,* (2021) 'Thrombotic sinusoiditis and local diffuse intrasinusoidal coagulation in the liver of subjects affected by COVID-19: the evidence from histology and scanning electron microscopy', *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25(19), pp. 5904–5912. Available at: https://doi.org/10.26355/eurrev_202110_26866.
87. FAO (2021) *Nutritional Benefits of Pulses: Infographic*. Rome, Italy: FAO. Available at: https://www.fao.org/documents/card/en/c/bc2d979f-5e0a-4197-bb5b-822917cce2f9/ (Accessed: 10 February 2024).
88. FAO. Per Capita Milk Consumption. (2017). Available online at: https://ourworldindata.org/grapher/per-capita-milk-consumption
89. Fedullo, A.L. *et al.,* (2021) 'Mediterranean Diet for the Prevention of Gestational Diabetes in the Covid-19 Era: Implications of Il-6 In Diabesity', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), p. 1213. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms22031213.

90. Fehr, A.R. *et al.,* (2015) 'Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis', *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1282, pp. 1–23. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
91. Ferrando, C. *et al.,* (2020) 'Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS', *Intensive Care Medicine*, 46(12), pp. 2200–2211. Available at: https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2.
92. Ferro, Y. *et al.,* (2021) 'Mediterranean Diet a Potential Strategy against SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review', *Medicina*, 57(12). Available at: https://doi.org/10.3390/medicina57121389.
93. Fitó, M. *et al.,* (2007) 'Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial', *Archives of Internal Medicine*, 167(11), pp. 1195–1203. Available at: https://doi.org/10.1001/archinte.167.11.1195.
94. Fonseca, S.C. *et al.,* (2020) 'Association between consumption of vegetables and COVID-19 mortality at a country level in Europe'. medRxiv, p. 2020.07.17.20155846. Available at: https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155846.
95. Frates EP, Rifai T. Making the case for "COVID-19 prophylaxis" with lifestyle medicine. Am J Heal Promot. (2020) 34:689–91. 10.1177/0890117120930536c
96. Freire Santana, M. *et al.,* (2020) 'Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study', *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(4), pp. 1604–1607. Available at: https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0787.
97. Fuente-Arrillaga C de la, Ruiz ZV, Bes-Rastrollo M, Sampson L, Martinez-González MA. Reproducibility of an FFQ validated in Spain. Public Health Nutr. (2010) 13:1364–72. 10.1017/S1368980009993065
98. Fung *et al.,* (2021) 'COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far', *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(2), pp. 340–350. Available at: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa863.
99. Fung, T.T. *et al.,* (2009) 'Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women', *Circulation*, 119(8), pp. 1093–1100. Available at: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816736.
100. Giannis, D. *et al.,* (2021) 'Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry', *Blood*, 137(20), pp. 2838–2847. Available at: https://doi.org/10.1182/blood.2020010529.
101. Gleeson LE, Roche HM, Sheedy FJ. Obesity, COVID-19 and innate immunometabolism. Br J Nutr. (2021) 125:628–32. 10.1017/S0007114520003529
102. Golding, J. (2024) 'Fish consumption benefits health', *NeuroToxicology*, 101, pp. 132–133. Available at: https://doi.org/10.1016/j.neuro.2024.02.004.
103. Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Nutrition. (2021) 82:111047. 10.1016/j.nut.2020.111047
104. Gouda AS, Adbelruhman FG, Sabbah Alenezi H, Mégarbane B. Theoretical benefits of yogurt-derived bioactive peptides and probiotics in COVID-19 patients – A narrative review and hypotheses. Saudi J Biol Sci. (2021) 28:5897–905. 10.1016/j.sjbs.2021.06.046
105. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. Nutrients. (2020) 12:988. 10.3390/nu12040988
106. Greene, M.W., Roberts, A.P. and Frugé, A.D. (2021) 'Negative Association Between Mediterranean Diet Adherence and COVID-19 Cases and Related Deaths in Spain and 23 OECD Countries: An Ecological Study', *Frontiers in Nutrition*, 8, p. 591964. Available at: https://doi.org/10.3389/fnut.2021.591964.
107. Grosso, G. *et al.,* (2017) 'A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal?', *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(15), pp. 3218–3232. Available at: https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1107021.

108. Guillin, O.M. *et al.,* (2019) 'Selenium, Selenoproteins and Viral Infection', *Nutrients*, 11(9), p. 2101. Available at: https://doi.org/10.3390/nu11092101.
109. Guimarães, P.O. *et al.,* (2021) 'Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia', *The New England Journal of Medicine*, 385(5), pp. 406–415. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101643.
110. Guo, T. *et al.,* (2020) 'Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)', *JAMA cardiology*, 5(7), pp. 811–818. Available at: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017.
111. Gupta, A. *et al.,* (2020) 'Extrapulmonary manifestations of COVID-19', *Nature Medicine*, 26(7), pp. 1017–1032. Available at: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3.
112. Gutiérrez, S., Svahn, S.L. and Johansson, M.E. (2019) 'Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20), p. 5028. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms20205028.
113. Hammond, J. *et al.,* (2022) 'Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19', *The New England Journal of Medicine*, 386(15), pp. 1397–1408. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542.
114. Harvard T.H. Chan (2012) *Vegetables and Fruits*, *The Nutrition Source*. Available at: https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/what-should-you-eat/vegetables-and-fruits/ (Accessed: 3 April 2024).
115. Haupt-Jorgensen M, Buschard K. Can a gluten-free diet be partly protective for COVID-19 infection? APMIS. (2020) 128:558–9. 10.1111/apm.13075
116. Heller, R.A. *et al.,* (2021) 'Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker', *Redox Biology*, 38, p. 101764. Available at: https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101764.
117. Hemilä, H. and Louhiala, P. (2013) 'Vitamin C for preventing and treating pneumonia', *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), p. CD005532. Available at: https://doi.org/10.1002/14651858.CD005532.pub3.
118. Hessami, A. *et al.,* (2021) 'Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis', *The American Journal of Emergency Medicine*, 46, pp. 382–391. Available at: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.022.
119. Hoffmann, M. *et al.,* (2020) 'SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor', *Cell*, 181(2), pp. 271-280.e8. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.
120. Holmes, E.C. *et al.,* (2021) 'The origins of SARS-CoV-2: A critical review', *Cell*, 184(19), pp. 4848–4856. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.08.017.
121. Huang, C. *et al.,* (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *Lancet (London, England)*, 395(10223), pp. 497–506. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
122. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Del Campo SSF, Samouda H, La Frano MR, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the covid-19 crisis. Nutrients. (2020) 12:1562. 10.3390/nu12061562
123. Ilie, P.C., Stefanescu, S. and Smith, L. (2020) 'The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality', *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(7), pp. 1195–1198. Available at: https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8.
124. Im, J.H. *et al.,* (2020) 'Nutritional status of patients with COVID-19', *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 100, pp. 390–393. Available at: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.018.
125. Iriti, M. and Faoro, F. (2009) 'Health-Promoting Effects of Grape Bioactive Phytochemicals', in *Complementary and Alternative Therapies and the Aging Population*, pp. 445–474. Available at: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374228-5.00023-8.
126. Iriti, M. and Faoro, F. (2010) 'Bioactive Chemicals and Health Benefits of Grapevine Products', *Bioactive Foods in Promoting Health*, pp. 581–620. Available at:

https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374628-3.00038-4.
127. James PT, Ali Z, Armitage AE, Bonell A, Cerami C, Drakesmith H, et al. The role of nutrition in COVID-19 susceptibility and severity of disease: a systematic review. J Nutr. (2021) 151:1854–78. 10.1093/jn/nxab059
128. Jannasch, F., Kröger, J. and Schulze, M.B. (2017) 'Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies', *The Journal of Nutrition*, 147(6), pp. 1174–1182. Available at: https://doi.org/10.3945/jn.116.242552.
129. Jayawardena R, Misra A. Balanced diet is a major casualty in COVID-19. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. (2020) 14:1085–6. 10.1016/j.dsx.2020.07.001
130. João de Siqueira, V.V. *et al.,* (2020) 'Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review', *Obesity Research & Clinical Practice*, 14(5), pp. 398–403. Available at: https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.07.005.
131. Jones, B.E. *et al.,* (2021) 'The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates', *Science Translational Medicine*, 13(593), p. eabf1906. Available at: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf1906.
132. Kang, K.W. *et al.,* (2019) 'Endogenous n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Are Beneficial to Dampen CD8+ T Cell-Mediated Inflammatory Response upon the Viral Infection in Mice', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), p. 4510. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms20184510.
133. Kelaiditi, E. *et al.,* (2016) 'Measurements of skeletal muscle mass and power are positively related to a Mediterranean dietary pattern in women', *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(11), pp. 3251–3260. Available at: https://doi.org/10.1007/s00198-016-3665-9.
134. Keys, A. *et al.,* (1986) 'The diet and 15-year death rate in the seven countries study', *American Journal of Epidemiology*, 124(6), pp. 903–915. Available at: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114480.
135. Kim H, Rebholz CM, Hegde S, Lafiura C, Raghavan M, Lloyd JF, et al. Plant-based diets, pescatarian diets and COVID-19 severity: A population-based case-control study in six countries. BMJ Nutr Prev Heal. (2021) 4:257–66. 10.1136/bmjnph-2021-000272
136. Koloverou, E. *et al.,* (2016) 'Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002-2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study', *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32(1), pp. 73–81. Available at: https://doi.org/10.1002/dmrr.2672.
137. Korber, B. *et al.,* (2020) 'Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus', *Cell*, 182(4), pp. 812-827.e19. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043.
138. Koushki, M., Dashatan, N.A. and Meshkani, R. (2018) 'Effect of Resveratrol Supplementation on Inflammatory Markers: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials', *Clinical Therapeutics*, 40(7), pp. 1180-1192.e5. Available at: https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.05.015.
139. Kromhout, D. *et al.,* (1989) 'Food consumption patterns in the 1960s in seven countries', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 49(5), pp. 889–894. Available at: https://doi.org/10.1093/ajcn/49.5.889.
140. Krone, W. and Nitschmann, S. (2014) '[Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular diseases : Prevención-con-Dieta-Mediterránea (PREDIMED) Study]', *Der Internist*, 55(5), pp. 607–608. Available at: https://doi.org/10.1007/s00108-014-3497-7.
141. Kumar, A. *et al.,* (2020) 'Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis', *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(4), pp. 535–545. Available at: https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044.
142. LDN, K.D.M., MS, RD (2023) *A practical guide to the Mediterranean diet*, *Harvard Health*. Available at: https://www.health.harvard.edu/blog/a-practical-guide-to-the-mediterranean-

diet-2019032116194 (Accessed: 12 February 2024).
143. Legido-Quigley, H. *et al.,* (2020) 'The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic', *The Lancet. Public Health*, 5(5), pp. e251–e252. Available at: https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30060-8.
144. Lehert, P. *et al.,* (2015) 'Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis', *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 18(5), pp. 678–689. Available at: https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078106.
145. Li, J. *et al.,* (2020) 'COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis', *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 22(10), pp. 1935–1941. Available at: https://doi.org/10.1111/dom.14057.
146. Lin, W. *et al.,* (2021) 'The Advancing of Selenium Nanoparticles Against Infectious Diseases', *Frontiers in Pharmacology*, 12, p. 682284. Available at: https://doi.org/10.3389/fphar.2021.682284.
147. Liskova, A. *et al.,* (2021) 'Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm', *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 138, p. 111430. Available at: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111430.
148. Lloret, J. (2010) 'Human health benefits supplied by Mediterranean marine biodiversity', *Marine Pollution Bulletin*, 60(10), pp. 1640–1646. Available at: https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2010.07.034.
149. Lopez-Leon, S. *et al.,* (2021) 'More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis', *Scientific Reports*, 11(1), p. 16144. Available at: https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8.
150. Louca P, Murray B, Klaser K, Graham MS, Mazidi M, Leeming ER, et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. BMJ Nutr Prev Heal. (2021) 4:149–57. 10.1136/bmjnph-2021-000250
151. Lui, G. and Guaraldi, G. (2023) 'Drug treatment of COVID-19 infection', *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 29(3), pp. 174–183. Available at: https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000953.
152. Luo, H. *et al.,* (2020) 'Age differences in clinical features and outcomes in patients with COVID-19, Jiangsu, China: a retrospective, multicentre cohort study', *BMJ open*, 10(10), p. e039887. Available at: https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039887.
153. Ma, Y. *et al.,* (2022) 'Associations of habitual fish oil use with risk of SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related outcomes in UK: national population based cohort study'. medRxiv, p. 2022.09.14.22279933. Available at: https://doi.org/10.1101/2022.09.14.22279933.
154. Majumder D, Debnath M, Sharma KN, Shekhawat SS, Prasad GBK, Maiti D, et al. Olive oil consumption can prevent non-communicable diseases and COVID-19: Review. Curr Pharm Biotechnol. (2021) 22:261–75. 10.2174/1389201022666210412143553
155. Majumder, D. *et al.,* (2022) 'Olive Oil Consumption can Prevent Non-communicable Diseases and COVID-19: A Review', *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 23(2), pp. 261–275. Available at: https://doi.org/10.2174/1389201022666210412143553.
156. Malik, P. *et al.,* (2022) 'Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis', *Journal of Medical Virology*, 94(1), pp. 253–262. Available at: https://doi.org/10.1002/jmv.27309.
157. Mancini, J.G. *et al.,* (2016) 'Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss', *The American Journal of Medicine*, 129(4), pp. 407-415.e4. Available at: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.028.
158. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. Rev Endocr Metab Disord. (2020) 21:495–507. 10.1007/s11154-020-09569-2
159. Marco, M.L. *et al.,* (2021) 'The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods', *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 18(3), pp. 196–208. Available at: https://doi.org/10.1038/s41575-020-00390-5.
160. Martineau, A.R. *et al.,* (2017) 'Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract

infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data', *BMJ (Clinical research ed.)*, 356, p. i6583. Available at: https://doi.org/10.1136/bmj.i6583.
161. Martínez-González MÁ. The SUN cohort study (Seguimiento University of Navarra). Public Health Nutr. (2006) 9:127–31. 10.1079/PHN2005935
162. Martínez-González, M.A. *et al.,* (2008) 'Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study', *BMJ (Clinical research ed.)*, 336(7657), pp. 1348–1351. Available at: https://doi.org/10.1136/bmj.39561.501007.BE.
163. Matuschak, G.M. and Lechner, A.J. (2010) 'Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment', *Missouri Medicine*, 107(4), pp. 252–258.
164. Maulu, S. *et al.,* (2021) 'Fish Nutritional Value as an Approach to Children's Nutrition', *Frontiers in Nutrition*, 8, p. 780844. Available at: https://doi.org/10.3389/fnut.2021.780844.
165. Mazza, M.G. *et al.,* (2020) 'Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors', *Brain, Behavior, and Immunity*, 89, pp. 594–600. Available at: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037.
166. McManus, K., Antinoro, L. and Sacks, F. (2001) 'A randomized controlled trial of a moderate-fat, low-energy diet compared with a low fat, low-energy diet for weight loss in overweight adults', *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(10), pp. 1503–1511. Available at: https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801796.
167. Meisinger, C. *et al.,* (2005) 'Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population', *Circulation*, 112(5), pp. 651–657. Available at: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529297.
168. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. JAMA Netw Open. (2020) 3:e2019722. 10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
169. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. Nat Med. (2020) 26:1037–40. 10.1038/s41591-020-0916-2
170. Merino J, Joshi AD, Nguyen LH, Leeming ER, Mazidi M, Drew DA, et al. Diet quality and risk and severity of COVID-19: a prospective cohort study. Gut. (2021) 70:2096–104. 10.1136/gutjnl-2021-325353
171. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, et al. Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. Nutrients. (2021) 13:1–12. 10.3390/nu13010007
172. Michalski, J.E., Kurche, J.S. and Schwartz, D.A. (2022) 'From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic?', *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 241, pp. 13–24. Available at: https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.09.001.
173. Miller, D.D. (2017) 'Minerals', in *Fennema's Food Chemistry*. 5th edn. CRC Press.
174. Mohammadi, A. *et al.,* (2022) 'Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis', *Cureus*, 14(3), p. e22770. Available at: https://doi.org/10.7759/cureus.22770.
175. Mohseni H, Amini S, Abiri B, Kalantar M, Kaydani M, Barati B, et al. Are history of dietary intake and food habits of patients with clinical symptoms of COVID 19 different from healthy controls? A case–control study. Clin Nutr ESPEN. (2021) 42:280–5. 10.1016/j.clnesp.2021.01.021
176. Moludi J, Alizadeh M, Vayghan HJ, Naemi M, Rahimi A, Musavi R. The relationship between dietary inflammatory index (DII) and disease severity and inflammatory status: a case-control study of COVID-19 patients. Br J Nutr. (2021). 10.1017/S0007114521003214
177. Montano, L. *et al.,* (2022) 'Mediterranean Diet as a Shield against Male Infertility and Cancer Risk Induced by Environmental Pollutants: A Focus on Flavonoids', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), p. 1568. Available at: https://doi.org/10.3390/ijms23031568.
178. Moore, E., Fadel, A. and Lane, K.E. (2022) 'The effects of consuming a Mediterranean style diet on associated COVID-19 severity biomarkers in obese/overweight adults: A systematic review', *Nutrition and Health*, 28(4), pp. 647–667. Available at:

https://doi.org/10.1177/02601060221127853.
179. Moores, L.K. *et al.,* (2020) 'Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report', *Chest*, 158(3), pp. 1143–1163. Available at: https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559.
180. Moreiras O, Cabrera L, Carbajal Á, Cuadrado C. Tablas de Composición de Alimentos: Guía de Prácticas. 17a ed. Madrid: Pirámide; (2015)
181. Morze, J. *et al.,* (2021) 'An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer', *European Journal of Nutrition*, 60(3), pp. 1561–1586. Available at: https://doi.org/10.1007/s00394-020-02346-6.
182. NAUREEN, Z. *et al.,* (2022) 'Foods of the Mediterranean diet: garlic and Mediterranean legumes', *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 63(2 Suppl 3), pp. E12–E20. Available at: https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2741.
183. Norouzbeigi S, Yekta R, Vahid-Dastjerdi L, Keyvani H, Ranjbar MM, Shadnoush M, et al. Stability of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in dairy products. J Food Saf. (2021) 41:e12917. 10.1111/jfs.12917
184. Ochani, RohanKumar *et al.,* (2021) 'COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management', *Le Infezioni in Medicina*, 29(1), pp. 20–36.
185. Oehlenschläger, J. (2012) 'Seafood: Nutritional Benefits and Risk Aspects', *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 82(3), pp. 168–176. Available at: https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000108.
186. OIV_State_of_the_world_Vine_and_Wine_sector_in_2022_2.pdf' (no date). Available at: https://www.oiv.int/sites/default/files/documents/OIV_State_of_the_world_Vine_and_Wine_sector_in_2022_2.pdf (Accessed: 13 February 2024).
187. Oldways (2018) *Happy 25 Years to the Mediterranean Diet Pyramid!*, *Oldways*. Available at: https://oldwayspt.org/blog/happy-25-years-mediterranean-diet-pyramid (Accessed: 15 February 2024).
188. Oldways Preservation and Exchange Trust (1993) *Traditional Med Diet*, *Oldways*. Available at: https://oldwayspt.org/traditional-diets/mediterranean-diet/traditional-med-diet (Accessed: 12 February 2024).
189. Oregon State University (2014) *Resveratrol*, *Linus Pauling Institute*. Available at: https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/resveratrol (Accessed: 17 March 2024).
190. Oreshkova, N. *et al.,* (2020) 'SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020', *Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 25(23), p. 2001005. Available at: https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.23.2001005.
191. Ostlund, R.E. (2002) 'Phytosterols in Human Nutrition', *Annual Review of Nutrition*, 22(1), pp. 533–549. Available at: https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.020702.075220.
192. Ozogul, Y. *et al.,* (2011) 'Seasonal fat and fatty acids variations of seven marine fish species from the Mediterranean Sea', *European Journal of Lipid Science and Technology*, 113(12), pp. 1491–1498. Available at: https://doi.org/10.1002/ejlt.201000554.
193. Pacetti, D. *et al.,* (2010) 'Characterisation of furan fatty acids in Adriatic fish', *Food Chemistry*, 122(1), pp. 209–215. Available at: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.02.059.
194. Paparo L, Bruno C, Ferrucci V, Punto E, Viscardi M, Fusco G, et al. Protective effects elicited by cow milk fermented with L. paracasei CBAL74 against SARS-CoV-2 infection in human enterocytes. J Funct Foods. (2021) 87:104787. 10.1016/j.jff.2021.104787
195. Paraiso, I.L., Revel, J.S. and Stevens, J.F. (2020) 'Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19', *Current Opinion in Food Science*, 32, pp. 149–155. Available at: https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.08.004.
196. Paris, H. and Janick, J. (2005) 'Early evidence for the culinary use of squash flowers in Italy', *Chronica Hort.*, 45.

197. Paul, T. *et al.,* (2022) 'Adrenal tropism of SARS-CoV-2 and adrenal findings in a post-mortem case series of patients with severe fatal COVID-19', *Nature Communications*, 13(1), p. 1589. Available at: https://doi.org/10.1038/s41467-022-29145-3.
198. Peng Z. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. (2020). Available online at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533
199. Perdijk O, van Splunter M, Savelkoul HFJ, Brugman S, van Neerven RJJ. Cow's milk and immune function in the respiratory tract: potential mechanisms. Front Immunol. (2018) 9:1. 10.3389/fimmu.2018.00143
200. Perez-Araluce R, Martinez-Gonzalez MA, Fernández-Lázaro CI, Bes-Rastrollo M, Gea A, Carlos S. Mediterranean diet and the risk of COVID-19 in the 'Seguimiento Universidad de Navarra' cohort. Clin Nutr. (2021). 10.1016/j.clnu.2021.04.001
201. Perez-Araluce, R. *et al.,* (2022) 'Mediterranean diet and the risk of COVID-19 in the "Seguimiento Universidad de Navarra" cohort', *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 41(12), pp. 3061–3068. Available at: https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.001.
202. Perez-Araluce, R., Martínez-González, M. Á., Gea, A., & Carlos, S. (2022). Components of the Mediterranean Diet and Risk of COVID-19. Frontiers in nutrition, 8, 805533. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.805533
203. Petropoulos, S.A. *et al.,* (2019) 'Grown to be Blue—Antioxidant Properties and Health Effects of Colored Vegetables. Part I: Root Vegetables', *Antioxidants*, 8(12), p. 617. Available at: https://doi.org/10.3390/antiox8120617.
204. Polak, R., Phillips, E.M. and Campbell, A. (2015) 'Legumes: Health Benefits and Culinary Approaches to Increase Intake', *Clinical Diabetes : A Publication of the American Diabetes Association*, 33(4), pp. 198–205. Available at: https://doi.org/10.2337/diaclin.33.4.198.
205. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet. (2020) 396:535–44. 10.1016/S0140-6736(20)31483-5
206. Polzonetti V, Pucciarelli S, Vincenzetti S, Polidori P. Dietary intake of vitamin d from dairy products reduces the risk of osteoporosis. Nutrients. (2020) 12:1–15. 10.3390/nu12061743
207. Ponzo V, Pellegrini M, D'eusebio C, Bioletto F, Goitre I, Buscemi S, et al. Mediterranean diet and sars-cov-2 infection: is there any association? A proof-of-concept study. Nutrients. (2021) 13:1721. 10.3390/nu13051721
208. Prasad, A.S. (2014) 'Zinc: an antioxidant and anti-inflammatory agent: role of zinc in degenerative disorders of aging', *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 28(4), pp. 364–371. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.07.019.
209. Prato, E. and Biandolino, F. (2012) 'Total lipid content and fatty acid composition of commercially important fish species from the Mediterranean, Mar Grande Sea', *Food Chemistry*, 131(4), pp. 1233–1239. Available at: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.09.110.
210. Ps, Chandrashekharaiah & Kodgire, Santosh & Paul, Vishal & Desai, Dishant & Kushwaha, Shivbachan & Sanyal, Debanjan & Dasgupta, Santanu. (2021). Therapeutic Potential of Olive's Bioactive Compounds in COVID-19 Disease Management. Acta Scientific Microbiology. 4. 98-111. 10.31080/ASMI.2021.04.0879
211. Psaltopoulou, T. *et al.,* (2013) 'Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis', *Annals of Neurology*, 74(4), pp. 580–591. Available at: https://doi.org/10.1002/ana.23944.
212. Puntmann, V.O. *et al.,* (2020) 'Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)', *JAMA cardiology*, 5(11), pp. 1265–1273. Available at: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557.
213. Rahmati, M. *et al.,* (2023) 'The effect of adherence to high-quality dietary pattern on COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Medical Virology*, 95(1), p. e28298. Available at: https://doi.org/10.1002/jmv.28298.

214. Raj, S.R. *et al.,* (2021) 'Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement', *Clinical Autonomic Research: Official Journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 31(3), pp. 365–368. Available at: https://doi.org/10.1007/s10286-021-00798-2.
215. Ramakrishnan, S. *et al.,* (2021) 'Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial', *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(7), pp. 763–772. Available at: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0.
216. Rashmi, R. *et al.,* (2018) 'Antioxidant Potential of Naringenin Helps to Protect Liver Tissue from Streptozotocin-Induced Damage', *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 7(1), pp. 76–84.
217. Rathod, N.B. *et al.,* (2022) 'The Impact of COVID-19 Pandemic on Seafood Safety and Human Health', *Frontiers in Microbiology*, 13, p. 875164. Available at: https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.875164.
218. Reaven, P. *et al.,* (1991) 'Feasibility of using an oleate-rich diet to reduce the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification in humans', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(4), pp. 701–706. Available at: https://doi.org/10.1093/ajcn/54.4.701.
219. Redondo-Bravo L, Moros MJS, Sanchez EVM, Lorusso N, Ubago AC, Garcia VG, et al. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. Eurosurveillance. (2020) 25:2001431. 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.50.2001431
220. Richter, D. *et al.,* (2021) 'Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice', *ESC heart failure*, 8(5), pp. 3483–3494. Available at: https://doi.org/10.1002/ehf2.13466.
221. Rizzo A, Sciorsci RL, Magrone T, Jirillo E. Exploitation of some natural products for the prevention and/or nutritional treatment of SARS-CoV2 infection. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. (2020) 21:1171–82. 10.2174/1871530320999200831231029
222. Roberts, L.N. *et al.,* (2020) 'Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19', *Blood*, 136(11), pp. 1347–1350. Available at: https://doi.org/10.1182/blood.2020008086.
223. Romaguera, D. *et al.,* (2010) 'Mediterranean dietary patterns and prospective weight change in participants of the EPIC-PANACEA project', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 92(4), pp. 912–921. Available at: https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29482.
224. Romero Rodriguez, M.A. *et al.,* (1992) 'Determination of Vitamin C and Organic Acids in Various Fruits by HPLC', *Journal of Chromatographic Science*, 30(11), pp. 433–437. Available at: https://doi.org/10.1093/chromsci/30.11.433.
225. Rondanelli, M. *et al.,* (2022) 'Promising Effects of 3-Month Period of Quercetin Phytosome® Supplementation in the Prevention of Symptomatic COVID-19 Disease in Healthcare Workers: A Pilot Study', *Life (Basel, Switzerland)*, 12(1), p. 66. Available at: https://doi.org/10.3390/life12010066.
226. Rosato, V. *et al.,* (2019) 'Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies', *European Journal of Nutrition*, 58(1), pp. 173–191. Available at: https://doi.org/10.1007/s00394-017-1582-0.
227. Rubin R. Sorting out whether vitamin D deficiency raises COVID-19 risk. J Am Med Assoc. (2021) 325:329–30. 10.1001/jama.2020.24127
228. Ruggiero, A. *et al.,* (2013) 'Phytosterols in grapes and wine, and effects of agrochemicals on their levels', *Food Chemistry*, 141(4), pp. 3473–3479. Available at: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.05.153.
229. Saedisomeolia, A. *et al.,* (2009) 'Anti-inflammatory effects of long-chain n-3 PUFA in rhinovirus-infected cultured airway epithelial cells', *The British Journal of Nutrition*, 101(4), pp. 533–540. Available at: https://doi.org/10.1017/S0007114508025798.
230. Saifullah, A. *et al.,* (2007) 'Oral fish oil supplementation raises blood omega-3 levels and lowers C-reactive protein in haemodialysis patients--a pilot study', *Nephrology, Dialysis,*

Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 22(12), pp. 3561–3567. Available at: https://doi.org/10.1093/ndt/gfm422.

231. Salas-Salvadó, J. *et al.,* (2014) 'Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial', *Annals of Internal Medicine*, 160(1), pp. 1–10. Available at: https://doi.org/10.7326/M13-1725.
232. Salazar-Robles, E. *et al.,* (2021) 'Association between severity of COVID-19 symptoms and habitual food intake in adult outpatients', *BMJ nutrition, prevention & health*, 4(2), pp. 469–478. Available at: https://doi.org/10.1136/bmjnph-2021-000348.
233. Salehi, B. *et al.,* (2019) 'The Therapeutic Potential of Naringenin: A Review of Clinical Trials', *Pharmaceuticals*, 12(1), p. 11. Available at: https://doi.org/10.3390/ph12010011.
234. Santos L. The impact of nutrition and lifestyle modification on health. Eur J Intern Med. (2021). 10.1016/j.ejim.2021.09.020
235. Scarmeas, N. *et al.,* (2009) 'Mediterranean diet and mild cognitive impairment', *Archives of Neurology*, 66(2), pp. 216–225. Available at: https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.536.
236. Scoditti, E. *et al.,* (2014) 'Hydroxytyrosol suppresses MMP-9 and COX-2 activity and expression in activated human monocytes via PKCα and PKCβ1 inhibition', *Atherosclerosis*, 232(1), pp. 17–24. Available at: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.10.017.
237. Selim, S. *et al.,* (2023) 'Antiviral activities of olive oil apigenin and taxifolin against SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase (RdRP): In silico, pharmacokinetic, ADMET, and in-vitro approaches', *Cogent Food & Agriculture*, 9(1), p. 2236828. Available at: https://doi.org/10.1080/23311932.2023.2236828.
238. Sezavar, H. *et al.,* (2015) 'Whether vitamin A supplementation is effective in T-bet and IFN-ɣ gene expression reduction?', *Immunological Investigations*, 44(2), pp. 189–198. Available at: https://doi.org/10.3109/08820139.2014.953635.
239. Shah, W. *et al.,* (2021) 'Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline', *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, p. n136. Available at: https://doi.org/10.1136/bmj.n136.
240. Sharma, L. and Riva, A. (2020) 'Intestinal Barrier Function in Health and Disease-Any role of SARS-CoV-2?', *Microorganisms*, 8(11), p. 1744. Available at: https://doi.org/10.3390/microorganisms8111744.
241. Sharma, S. *et al.,* (2023) 'Diet Quality and Risk of SARS-CoV-2 Infection or COVID-19: A Systematic Review of Observational Studies', *Advances in Nutrition*, 14(6), pp. 1596–1616. Available at: https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.09.006.
242. Singh, B. *et al.,* (2014) 'Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis', *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 39(2), pp. 271–282. Available at: https://doi.org/10.3233/JAD-130830.
243. Singh, R.B. *et al.,* (2002) 'Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial', *The Lancet*, 360(9344), pp. 1455–1461. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11472-3.
244. Sinha, N.K. *et al.,* (2012) *Handbook of Fruits and Fruit Processing*. John Wiley & Sons.
245. Skrajnowska D, Brumer M, Kankowska S, Matysek M, Miazio N, Bobrowska-Korczak B. Covid 19: diet composition and health. Nutrients. (2021) 13:2980. 10.3390/nu13092980
246. Slavin, J.L. and Lloyd, B. (2012) 'Health benefits of fruits and vegetables', *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 3(4), pp. 506–516. Available at: https://doi.org/10.3945/an.112.002154.
247. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. Clin Rheumatol. (2020) 39:2085–94. 10.1007/s10067-020-05190-5
248. Soy, M. *et al.,* (2020) 'Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment', *Clinical Rheumatology*, 39(7), pp. 2085–2094. Available

at: https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5.
249. Stebbing, J. *et al.,* (2020) 'COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments', *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(4), pp. 400–402. Available at: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
250. Steffen, L.M. *et al.,* (2014) 'A modified Mediterranean diet score is associated with a lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years among young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study', *The British Journal of Nutrition*, 112(10), pp. 1654–1661. Available at: https://doi.org/10.1017/S0007114514002633.
251. Stokes, E.K. (2020) 'Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020', *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69. Available at: https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2.
252. Suardi C, Cazzaniga E, Graci S, Dongo D, Palestini P. Link between viral infections, immune system, inflammation and diet. Int J Environ Res Public Health. (2021) 18:1–13. 10.3390/ijerph18052455
253. Tadbir Vajargah, K. *et al.,* (2022) 'Association of fruits, vegetables, and fiber intake with COVID-19 severity and symptoms in hospitalized patients: A cross-sectional study', *Frontiers in Nutrition*, 9. Available at: https://doi.org/10.3389/fnut.2022.934568.
254. Tan, L. *et al.,* (2020) 'Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), p. 33. Available at: https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4.
255. Tang, G.-Y. *et al.,* (2017) 'Effects of Vegetables on Cardiovascular Diseases and Related Mechanisms', *Nutrients*, 9(8), p. 857. Available at: https://doi.org/10.3390/nu9080857.
256. Taquet, M. *et al.,* (2021) 'Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA', *The Lancet. Psychiatry*, 8(2), pp. 130–140. Available at: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
257. Tariq, R. *et al.,* (2020) 'Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis', *Mayo Clinic Proceedings*, 95(8), pp. 1632–1648. Available at: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.003.
258. Tavakol Z, Ghannadi S, Tabesh MR, Halabchi F, Noormohammadpour P, Akbarpour S, et al. Relationship between physical activity, healthy lifestyle and COVID-19 disease severity; a cross-sectional study. J Public Heal. (2021). 10.1007/s10389-020-01468-9
259. Teuwen, L.-A. *et al.,* (2020) 'COVID-19: the vasculature unleashed', *Nature Reviews. Immunology*, 20(7), pp. 389–391. Available at: https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0.
260. Timoneda, J. *et al.,* (2018) 'Vitamin A Deficiency and the Lung', *Nutrients*, 10(9), p. 1132. Available at: https://doi.org/10.3390/nu10091132.
261. Toledo, E. *et al.,* (2015) 'Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial: A Randomized Clinical Trial', *JAMA internal medicine*, 175(11), pp. 1752–1760. Available at: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4838.
262. Torres B, Alcubilla P, González-Cordón A, Inciarte A, Chumbita M, Cardozo C, et al. Impact of low serum calcium at hospital admission on SARS-CoV-2 infection outcome. Int J Infect Dis. (2021) 104:164–8. 10.1016/j.ijid.2020.11.207
263. Torrinhas, R.S. *et al.,* (2021) 'Parenteral fish oil: An adjuvant pharmacotherapy for coronavirus disease 2019?', *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 81, p. 110900. Available at: https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110900.
264. Toscano, G. *et al.,* (2020) 'Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2', *The New England Journal of Medicine*, 382(26), pp. 2574–2576. Available at: https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191.
265. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med. (2003) 348:2599–608. 10.1056/NEJMoa025039
266. Trichopoulou, A. *et al.,* (1995) 'Diet and overall survival in elderly people', *BMJ (Clinical research ed.)*, 311(7018), pp. 1457–1460. Available at:

https://doi.org/10.1136/bmj.311.7018.1457.
267. Trujillo-Mayol I, Guerra-Valle M, Casas-Forero N, Sobral Mm, Viegas O, Alarcón-Enos J, et al. Western dietary pattern antioxidant intakes and oxidative stress: importance during the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. Adv Nutr. (2021) 12:670–81. 10.1093/advances/nmaa171
268. U.S. Department of Agriculture (2020) *USDA MyPlate Fruit Group – One of the Five Food Groups*. Available at: https://www.myplate.gov/eat-healthy/fruits (Accessed: 12 February 2024).
269. Ulbricht, T.L. and Southgate, D.A. (1991) 'Coronary heart disease: seven dietary factors', *Lancet (London, England)*, 338(8773), pp. 985–992. Available at: https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)91846-m.
270. Uzzan, M. *et al.,* (2020) 'Why is SARS-CoV-2 infection more severe in obese men? The gut lymphatics - Lung axis hypothesis', *Medical Hypotheses*, 144, p. 110023. Available at: https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110023.
271. Vaghari-Tabari M, Mohammadzadeh I, Qujeq D, Majidinia M, Alemi F, Younesi S, et al. Vitamin D in respiratory viral infections: a key immune modulator? Crit Rev Food Sci Nutr. (2021). 10.1080/10408398.2021.1972407
272. van de Veerdonk, F.L. *et al.,* (2020) 'Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome', *eLife*, 9, p. e57555. Available at: https://doi.org/10.7554/eLife.57555.
273. van den Brink, A.C. *et al.,* (2019) 'The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review', *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 10(6), pp. 1040–1065. Available at: https://doi.org/10.1093/advances/nmz054.
274. Villa-Etchegoyen C, Lombarte M, Matamoros N, Belizán JM, Cormick G. Mechanisms involved in the relationship between low calcium intake and high blood pressure. Nutrients. (2019) 11:1112. 10.3390/nu11051112
275. Vimercati, L. *et al.,* (2021) 'Association between Long COVID and Overweight/Obesity', *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), p. 4143. Available at: https://doi.org/10.3390/jcm10184143.
276. Visioli, F. and Galli, C. (1998) 'Olive Oil Phenols and Their Potential Effects on Human Health', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(10), pp. 4292–4296. Available at: https://doi.org/10.1021/jf980049c.
277. Visioli, F., Borsani, L. and Galli, C. (2000) 'Diet and prevention of coronary heart disease: the potential role of phytochemicals', *Cardiovascular Research*, 47(3), pp. 419–425. Available at: https://doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00053-5.
278. Vitalini, S. *et al.,* (2013) 'Melatonin, melatonin isomers and stilbenes in Italian traditional grape products and their antiradical capacity', *Journal of Pineal Research*, 54(3), pp. 322–333. Available at: https://doi.org/10.1111/jpi.12028.
279. Vu THT, Rydland KJ, Achenbach CJ, Van Horn L, Cornelis MC. Dietary behaviors and incident COVID-19 in the uk biobank. Nutrients. (2021) 13:2114. 10.3390/nu13062114
280. Walkey, A.J. *et al.,* (2012) 'Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches', *Clinical Epidemiology*, 4, pp. 159–169. Available at: https://doi.org/10.2147/CLEP.S28800.
281. Wall, R. *et al.,* (2010) 'Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids', *Nutrition Reviews*, 68(5), pp. 280–289. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x.
282. Walton GE, Gibson GR, Hunter KA. Mechanisms linking the human gut microbiome to prophylactic and treatment strategies for COVID-19. Br J Nutr. (2021) 126:219–27. 10.1017/S0007114520003980
283. Wang, C. *et al.,* (2020) 'A novel coronavirus outbreak of global health concern', *Lancet (London, England)*, 395(10223), pp. 470–473. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-

6736(20)30185-9.
284. Wang, J. *et al.,* (2020) 'Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts', *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1), pp. 17–41. Available at: https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
285. Wang, Y. *et al.,* (2020) 'SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19', *Journal of Hepatology*, 73(4), pp. 807–816. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002.
286. WHO (2020a) *Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV)*. Available at: https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov) (Accessed: 27 November 2023).
287. WHO (2020b) *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. Available at: https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 (Accessed: 27 November 2023).
288. WHO (2021) *WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part*. Available at: https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part (Accessed: 21 February 2024).
289. WHO (2023a) *Coronavirus disease (COVID-19)*. Available at: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19 (Accessed: 21 February 2024).
290. WHO (2023b) *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. Available at: https://covid19.who.int (Accessed: 27 November 2023).
291. WHO (2024a) *COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard*, *datadot*. Available at: https://data.who.int/dashboards/covid19/cases (Accessed: 21 February 2024).
292. WHO (2024b) *Tracking SARS-CoV-2 variants*. Available at: https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants (Accessed: 21 February 2024).
293. Willett, W. *et al.,* (1995) 'Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), pp. 1402S-1406S. Available at: https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S.
294. World Health Organization. WHO EMRO Nutrition Advice for Adults During the COVID-19 Outbreak. (2021). Available online at: http://www.emro.who.int/nutrition/news/nutrition-advice-for-adults-during-the-covid-19-outbreak.html
295. WWF (2017) *Seafood and the Mediterranean: local tastes, global markets*. Available at: https://wwf.panda.org/wwf_news/?300411/New%2DWWF%2Dreport%2Dmost%2Dof%2Dthe%2Dfish%2Dwe%2Deat%2Din%2Dthe%2DMediterranean%2Dis%2Dimported (Accessed: 10 February 2024).
296. Xiao, Z. *et al.,* (2021) 'Network Pharmacology Reveals That Resveratrol Can Alleviate COVID-19-Related Hyperinflammation', *Disease Markers*, 2021, p. 4129993. Available at: https://doi.org/10.1155/2021/4129993.
297. Xu, H. *et al.,* (2020) 'High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa', *International Journal of Oral Science*, 12(1), p. 8. Available at: https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x.
298. Xu, L. *et al.,* (2020) 'Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections', *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(5), pp. 998–1004. Available at: https://doi.org/10.1111/liv.14435.
299. Yedjou, C.G. *et al.,* (2021) 'Chemo-Preventive Effect of Vegetables and Fruits Consumption on the COVID-19 Pandemic', *Journal of nutrition & food sciences*, 4(2), p. 029.
300. Yekta R, Vahid-Dastjerdi L, Norouzbeigi S, Mortazavian AM. Food products as potential carriers of SARS-CoV-2. Food Control. (2021) 123:107754. 10.1016/j.foodcont.2020.107754

301. Yen, T.S. *et al.,* (2022) 'Increased vegetable intake improves glycaemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: a clustered randomised clinical trial among Indonesian white-collar workers', *Journal of Nutritional Science*, 11, p. e49. Available at: https://doi.org/10.1017/jns.2022.41.
302. Yildirim, E. and Ekinci, M. (2022) *Vegetable Crops: Health Benefits and Cultivation*. BoD – Books on Demand.
303. Yusuf, S. *et al.,* (2004) 'Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study', *Lancet (London, England)*, 364(9438), pp. 937–952. Available at: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
304. Zacharias, H. *et al.,* (2021) 'Rheumatological complications of Covid 19', *Autoimmunity Reviews*, 20(9), p. 102883. Available at: https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102883.
305. Zhou X, Chen D, Wang L, Zhao Y, Wei L, Chen Z, et al. Low serum calcium: a new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical. Biosci Rep. (2020) 40:BSR20202690. 10.1042/BSR20202690
306. Zhou, Z., Zhu, Y. and Chu, M. (2022) 'Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants', *Frontiers in Immunology*, 13, p. 898192. Available at: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.898192.
307. Zhu, J. *et al.,* (2020) 'Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis', *Family Medicine and Community Health*, 8(2), p. e000406. Available at: https://doi.org/10.1136/fmch-2020-000406.