

# COVID-19 ve Diyabet Hastalığına Ortak Bakış: Vitamin D, Vitamin C ve Çinko

## A Common Outlook on COVID-19 and Diabetes: Vitamin D, Vitamin C and Zinc

Melis ÖZMUTAF<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa/KKTC.

### Öz

Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19), Şiddetli Akut Solunum Sendromu koronavirüsün (Sars-Cov-2) neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. COVID-19 hastalığı konakçı hücreye Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 ile aktarılmaktadır. Konakçı immün hücre aktivitesine bağlı olarak asemptomik veya semptomatik bulgular görülmektedir. Diyabet hastalığı, kronik hiperglisemi ile karakterizedir. Diyabet mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklara neden olan endokrin kaynaklı bir hastalıktır. Hiperglisemi tablosu reaktif oksijen, nitrojen türleri ve endojen antioksidan savunma sistemi arasındaki homeostatik dengeyi bozarak, çeşitli organ ve dokularda disfonksiyona neden olabilmektedir. COVID-19 hastalığının mortalite ve morbiditesini etkileyen bazı durumlar mevcuttur. Yaş, ilaç kullanımı, kronik hastalıklar (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite vb.) ve sistemik hastalık varlığında COVID-19 bulaşının arttığı ve/veya hastalık yükünün daha fazla olduğu birçok çalışmanın ortak görüşüdür. Sars-CoV-2 virüsü pankreas  $\beta$  hücre hasarına neden olabilir. Pankreas  $\beta$  hücre harabiyeti, var olan diyabet prognozunu olumsuz etkileyebilir ve/veya insülin sekresyonunu değiştirerek prediyabete neden olabilmektedir. Beslenme, fiziksel aktivite, stres ve uyku immün hücreleri etkilemektedir. İmmünonütrisyon; insan vücudunun bağışıklık sisteminin uygun bir şekilde çalışmasını destekleyip, bağışıklık hücrelerini aktive etmek amacıyla uygulanmaktadır. İmmünonütrisyonun çeşitli mekanizmalarla immün sistem hücrelerinin olgunlaşmasını, çoğalma kapasitesini ve fonksiyonlarını etkilediği; sitokin üretiminin stimülasyonuna veya inhibisyonuna katkıda bulunarak inflammatuar yanıtta önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Bu derleme, bağışıklık hücre aktivitesi, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıkların regülasyonu açısından immünomodülatör özellikte olan D, C vitaminleri ve çinko mineralinin etkinliğini incelemeyi amaçlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, diabetes mellitus, beslenme tedavisi.

### Abstract

The new coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus (Sars-Cov-2), and is transferred to the host cell by Angiotensin converting enzyme-2. Depending on the host immune cell activity, asymptomatic or symptomatic findings are observed. Diabetes disease is an endocrine disease that is characterized by chronic hyperglycemia and causes microvascular and macrovascular diseases. Hyperglycemia can cause dysfunction in various organs and tissues by disrupting the homeostatic balance of reactive oxygen, nitrogen species and the endogenous antioxidant defense system. There are some conditions that affect the mortality and morbidity of COVID-19 disease. It is the common view of many studies that COVID-19 transmission increases and/or disease burden is higher in the presence of age, medication, chronic diseases (diabetes, cardiovascular diseases, obesity, etc.) and systemic diseases. Sars-CoV-2 virus may cause pancreatic  $\beta$ -cell damage, which may adversely affect the prognosis of existing Diabetes and/or cause prediabetes by altering insulin secretion. Nutrition, physical activity, stress and sleep affect immune cells. Immunonutrition; It is applied to support the proper functioning of the immune system of the human body and to activate the immune cells. Immunonutrition affects the maturation, proliferation capacity and functions of immune system cells by various mechanisms; It has been reported to play an important role in the inflammatory response by contributing to the stimulation or inhibition of cytokine production. This review aims to examine the effectiveness of vitamins D, C and zinc mineral, which are immunomodulatory in terms of immune cell activity, regulation of infectious and non-communicable diseases.

**Keywords:** COVID-19, diabetes mellitus, diet therapy.

<sup>1</sup> Melis ÖZMUTAF

<sup>1</sup>Doğu Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa/KKTC.

## 1. Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsün (Sars-Cov-2) neden olduğu Yeni koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan ve pandemi ilan edilen bulaşıcı bir hastalıktır (1). Konakçı hücreye Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) ile aktarılarak, asemptomik veya semptomatik bulgulara neden olabilmektedir (1,2). COVID-19 hastalık şiddeti; viral yüke karşı oluşan immün yanıtı göre değişiklik göstermektedir (3). Bağışıklık hücrelerinin anormal işlevi sonucunda, hastalık yükü artıp sitokin fırtınası, pnömoni, ağır akut solunum yetmezliği (ARDS), çoklu organ disfonksiyonu ve ölüm görülebilmektedir (2,3).

Diyabet hastalığı (DM) kronik hiperglisemi ile karakterize olan beraberinde mikrovasküler ve makrovasküler hastalıklara neden olabilen bulaşıcı olmayan halk sağlığı sorunudur (4). 2019 verilerine göre 20-79 yaş grubunda dünya nüfusunun %9,3'ünü (463 milyon) etkileyen kronik endokrin kaynaklı metabolik bir hastalıktır (4,5). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2030 yılında bu sayının 578 milyona ulaşacağını tahmin etmekte olup, bu artışın nedeni; beslenme sorunları, inaktif yaşam, nüfus artışı, olumsuz yaşam tarzı ve obezite ile ilişkilendirilmiştir (5,6). DM patogenezi insülin kısmi eksiklik veya tamamen eksikliğine bağlı kronik hiperglisemi tablosu oluşmaktadır (6). Hiperglisemi tablosu reaktif oksijen (ROS), reaktif nitrojen türleri (RNS) ve endojen antioksidan savunma sistemi homeostatik dengeyi bozup çeşitli organ ve dokularda disfonksiyona neden olabilmektedir (4,7).

COVID-19 hastalığının mortalite ve morbiditesini etkileyen bazı durumlar mevcuttur (1). Yaş, ilaç, kronik hastalıklar (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, obezite vb.) ve sistemik hastalık varlığında COVID-19 bulaşının arttığı ve/veya hastalık yükünün daha fazla olduğu birçok çalışmanın ortak görüşüdür (1,8,9). Sars-Cov virüsünün 2010 yılında diyabetojenik bir virüs olduğu ve pankreas  $\beta$  hücre harabiyetine neden olduğu kanıtlanmıştır (10). COVID-19 hastalarının ise %14'ünü DM hastaları oluşturmakta olup, Sars-Cov-2 ve DM arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir (11). DM ve COVID-19 birlikteliği durumunda hastalık yükünün, taburcu olma süresinin, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) olan ihtiyacın arttığı ve glisemik kontrolün optimizasyonunda zorluk yaşandığı birçok çalışmanın ortak görüşüdür (12-14). Ayrıca COVID-19 hastalığının, DM olmayan bireylerde prediyabete neden olabileceği veya var olan diyabetin çeşitli nedenlerle şiddetini arttırabileceği düşünülmektedir (12-14).

Beslenme; insanın büyümesi, gelişmesi, sağlıklı ve üretken olması için gerekli makro ve mikro besin öğelerini optimal miktarda tüketmeleri gerekmektedir. Bu besin öğelerinin az ve/veya fazla tüketimi yetersiz ve dengesiz beslenme durumunu oluşturmaktadır ve sağlıklı olma hali olumsuz yönde etkilemektedir (15). DSÖ, COVID-19 salgını için, immün sistemin bütünlüğünü

sürdürmek, kronik hastalıklardan ve enfeksiyonlardan kaçınmak için dengeli bir diyetin önemini vurgulayan beslenme kılavuzunu açıklamıştır (16). Geçmiş kılavuzlara göre porsiyon önerileri daha yüksek olup, 4 porsiyon meyve, 5 porsiyon sebze olmak üzere toplam 9 porsiyon önerilmektedir. Ayrıca gereksinimin karşılanması için kurubaklagil, et grubu ve tahıllara da önem verilmiştir (16). İmmünonütrisyon; insan vücudunun bağışıklık sisteminin uygun bir şekilde çalışmasını destekleyip, bağışıklık hücrelerini aktive etmek amacıyla uygulanmaktadır (17). İmmünonütrisyonun çeşitli mekanizmalarla immün sistem hücrelerinin olgunlaşmasını, çoğalma kapasitesini ve fonksiyonlarını etkilediği; sitokin üretiminin stimülasyonuna veya inhibisyonuna katkıda bulunarak inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (17,18).

Bu derleme, bağışıklık sisteminin optimizasyonunu desteklemek, bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıkların regülasyonunu sağlamak açısından immünomodülatör etkisi olan D, C vitaminleri ve çinko mineralinin etkinliğini incelemeyi amaçlamaktadır.

### **1.1 COVID-19 ve Diyabet Hastalığı Potansiyel İlişki**

Diyabet ve ilişkili komplikasyonlar, devamlı olarak serum glukoz seviyesinin yüksek seyretmesi sonucunda çeşitli sitokinlerin salgılanması, doku harabiyetinin gerçekleşmesi, doğuştan gelen ve humoral immün fonksiyonların baskılanması nedeniyle akut enfeksiyonlara olan morbidite ve mortalite riskini etkileyebileceği düşünülmektedir (19). Epidemiyolojik çalışmalar, kötü kontrollü DM olan bireylerin bulaşıcı hastalıklar açısından risk grubunda olduğunu bildirmiştir (20-22). Genel olarak açlık kan şekeri (AKŞ)  $\geq 123$  mg/dL olan, Glikolize Hemoglobin (HbA1C)  $\geq 9\%$ 'un şiddetli bakteriyel pnömoni riskini %60 arttırdığı ve çeşitli bulaşıcı hastalıklara olan duyarlılığı da arttırdığı saptanılmıştır (11,19,20).

Diyabeti olan COVID-19 hastalarının insidansı tam olarak bilinmemekle beraber kullanılan ilaçlar ve yaş faktörlerinden bağımsız olarak DM %14 görülmekte olduğunu analiz edilmiştir (11). COVID-19 ve DM birlikteliği durumunda hastalık şiddetinin yaklaşık olarak %50 daha fazla olduğu birçok çalışmanın ortak görüşüdür (23-25). COVID-19 vakalarında DM sıklığı yaşlı insanlarda ve Tip 2 DM (T2DM) sınıfında daha fazla görülmektedir (25). Özellikle ileri yaştaki diyabet öyküsü, anormal kardiyometabolik parametrelere etmen olmaktadır ve COVID-19 hastalık yükünü arttırdığı, ölüme neden olduğu düşünülmektedir (13,25).

Diyabet ve COVID-19 arasında spesifik olarak en az iki mekanizma olduğu düşünülmektedir. İlk olarak; DM olan bireylerde hiperglisemi ve hiperinflamasyona bağlı ACE-2 reseptör

ekspresyonu artmakta ve konakçıya viral hücre girişi kolaylaşmaktadır (26,27). Ayrıca ACE-2 pankreas  $\beta$  hücreleri üzerindeki ekspresyonu, hücre fonksiyonu üzerinde doğrudan bir harabiyete neden olabileceği düşünülmektedir (26-28). Ancak, bu konuya yönelik daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. İkinci mekanizma ise; DM olmayan COVID-19 hastalarındaki proinflamatuvar sitokin salınımı, endotel hasar, pankreas  $\beta$  hücre harabiyeti vb. varlığında hiperglisemi tablosu oluşabilir, insülin ihtiyacı karşılanamaz (glisemik kontrol sağlanamaz) ise bireylerde prediyabet oluşabilir. Bu sebepten dolayı iyileşen COVID-19 hastalarının multidisipliner ekip tarafından uzun süreli takip edilmesi ve serum glukoz seviyesinin de takip edilmesi oldukça önemlidir (29,30). COVID-19 ve DM arasındaki olası mekanizma Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1. COVID-19 ve Diyabet Hastalığı Arasındaki Olası Mekanizma**

<b>Olası Mekanizma</b>	
<b>Pankreas <math>\beta</math> Hücre Harabiyeti</b>	Sars-Cov virüsünün 2010 yılında diyabetojenik bir virüs olduğu, pankreas $\beta$ hücre harabiyetini arttırarak insülin sekresyonunu olumsuz etkileyip, hiperglisemiye neden olduğu kanıtlanmıştır (10). COVID-19 hastalarında ise, ekzokrin pankreas harabiyeti hafif ve şiddetli COVID-19 hastalarında sırasıyla %1-2 ve %17 görülmektedir (12). Doğrudan hücre hasarının yanı sıra, TNF- $\alpha$ ve IFN-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin yüksek salgılanması, pankreas $\beta$ hücre hasarına neden olmakta ve T2DM şiddetini ve insülin direncini arttırdığı düşünülmektedir (13,14). Ayrıca çeşitli organlarda artan amilaz ve lipaz sekresyonu da pankreas $\beta$ hücre harabiyetine neden olabilmektedir (10,13,14).
<b>Hiperglisemi</b>	COVID-19 hastalığına bağlı görülen bulgulara (sitokin fırtınası, insülin sekresyonundaki değişiklikler vb.) bağlı olarak insülin gereksiniminde artış ve karşılanamaması durumunda akut DM oluşmaktadır (19). COVID-19 hastalarının glisemik kontrolü regüle edilmediği takdirde ise; YBÜ olan ihtiyacın ve inflamatuvar belirteçlerde artış olduğu, hiperkoagülasyon ve çoklu organ disfonksiyonu görüldüğü birçok çalışmanın ortak görüşü olup, hiperglisemiyi hedef alan yönetim planına gereksinim olduğu bildirilmiştir (11,19,20,27,28).

Tablo Açıklamaları: TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktörü; IFN-6:İnterferon-6; DM: Diyabet hastalığı; YBÜ: Yoğun Bakım Ünitesi

## 1.2 COVID-19 ve Diyabet Hastalığı: İmmünonütrisyon

COVID-19 ve DM arasında ROS, RNS ve oksidatif stres belirteçlerinde artma, proinflamatuvar sitokin fırtınası, insülin kısmi yetersizlik ve/veya insülin reseptör sayısında azalma gibi ortak özellikler bulunduğu düşünülmektedir (4,5,7,8,17,28). Her iki bozukluğu olan hastaların kontrol altına alınamadığı takdirde kötü prognoz ve ölümlerle sonuçlandığı rapor edilmektedir (17,28).

Optimal beslenme immün fonksiyonun onarılması ve devamlılığın sağlanması açısından oldukça önemlidir (17,30). İmmünonütrisyon; beslenme ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimleri inceleyen bilim dalıdır (30). Çeşitli immünonutrientler arasında A, C, D, E, B<sub>6</sub>,

B<sub>7</sub>, B<sub>12</sub>, folik asit gibi vitaminler; demir, selenyum, bakır, çinko gibi mineraller; polifenoller gibi biyoaktif bileşenler ve omega-3 yağ asitleri dahil olmak üzere makro besin ögeleri de yer almaktadır (17,18,30).

### 1.2.1 D Vitamini

Diyet, besin takviyesi ve güneş ışığı sayesinde vücuda alınmakta olup, böbrek ve karaciğer hidrosilasyonları takiben D vitaminin başlıca dolaşımdaki formu kalsitrioldür (32). Kalsitriol; anti-viral peptidaz üretiminde artışa neden olduğu, mikrojav oksidatif yırtılma kapasitesini arttırdığı ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ekspresyonunu regüle ettiği birçok çalışmanın ortak görüşüdür (32,33). D vitamini çeşitli viral hastalıklara karşı, mukozal savunmayı geliştirdiği ve immün hücrelerin anti-mikrobiyal peptitlerin ekspresyonunu arttırarak doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücrelerini onarmakta ve devamlılığını sağlamaktadır (33). Ayrıca D vitamininin bazı antioksidan genlerin (örneğin glutasyon redüktaz) ekspresyonunu arttırarak, ROS miktarını azaltıp, immün hücrelerde proinflamatuvar sitokin salınımını azaltmaya yardımcıdır (32). Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini eksikliğinin akut viral solunum yolu enfeksiyonlarına duyarlılığı arttırdığı yönündedir (32-34). Ancak D vitamini takviyesinin solunum yolu enfeksiyonuna olan etkisi bilinmemektedir. Bazı çalışmalar D vitamini takviyesinin ARDS ve akciğer hücre hasarını azalttığını belirtirken, farklı çalışmalarda hiçbir etki gözlenmediği için, bu konuya yönelik daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (33,34).

D vitamini seviyesi; diyetel faktörler, ileri yaş ve güneşe az maruz kalma durumlarından etkilenmektedir. Besinler ile alınan D vitamini aktif forma dönüşmesi için güneş ışığına ihtiyaç vardır. COVID-19 pandemisinde ise evde izole olma stratejisi güneşe maruziyeti azalttığı için, D vitamini seviyesini olumsuz yönde etkileyeceği düşünülmektedir (34). Yapılan bir çalışmada, yaş faktöründen bağımsız olarak COVID-19 hastalarının, sağlıklı bireylere göre D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu (24,6 ng/mL) saptanmıştır (35). Yakın tarihli bir retrospektif çalışmanın sonuçları, yetersiz serum D vitamini seviyesinin COVID-19 vakalarında ölüm oranını 12,55 kat arttırdığı bildirilmiştir (36). Ayrıca, komorbidite ve D vitamini yetersizliği kombinasyonunda ölüm oranlarının daha fazla artabileceği düşünülmektedir (36).

Son zamanlarda, serum D vitamini yetersizliğinin DM olan bireylerde glisemik kontrol ve insülin sekresyonunu olumsuz etkilediği düşünülmektedir (37). Yapılan bir meta-analizde, T2DM hastasını içeren (n= 1797) 23 randomize kontrollü çalışmada (RKÇ) D vitamini takviyesinin glisemik kontrol üzerine etkinliği incelenmiştir (38). Bu çalışmada, D vitamini takviyesinin AKŞ ve insülin sekresyonuna olumlu etki ettiği analiz edilmiştir (38).

COVID-19 hastalarında önleyici bir strateji olarak, serum D vitamini düzeyinin yeterli (> 30 ng/mL) olmasına özen gösterilmelidir (37). DM ve COVID-19 birlikteliğinde 2000-4000 IU/gün D vitamini takviyesi önerilmekte fakat yüksek doz D vitamininin diyabetik COVID-19 hastalarının prognozuna olan etkinliğinin tam olarak bilinmediği açıklanmıştır (39).

### 1.2.2 C Vitamini

Güçlü antioksidan olan C vitamini, ROS türlerini temizleyerek proteinler, lipitler ve nükleotitler gibi biyomolekülleri oksidatif hasar ve işlev bozukluğundan korumaktadır (37). Ayrıca T hücre transformasyonu, interferon üretimi ve fagositik fonksiyon yoluyla immün hücre aktivitesini regüle etmeye yardımcıdır (37).

C vitamininin solunum savunma mekanizmalarını desteklediği, viral enfeksiyonları önlediği ve bunların süresini ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (40). Ayrıca grip benzeri semptomları iyileştirebilen anti-histaminik özelliklerine sahiptir (40). Pnömoni veya tüberküloz gibi akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda plazma C vitamini konsantrasyonlarında yetersizlik görülebilir ve bu durumda C vitamini uygulandığı zaman pnömoni şiddet ve süresinde azalma olmaktadır (40). İnfluenza virüsüyle enfekte olan yoğun bakım hastalarında intravenöz olarak 200 mg/kg/gün C vitamini takviyesinin hastanede kalış süresini ve mortalite oranını ciddi şekilde azaltmaktadır (41). COVID-19 hastalarında görülen pnömoni (40) ve sitokin fırtınasını durdurulması ve anti-inflamatuar sitokin sekresyonunu arttırıcı etkisi olması nedeniyle COVID-19 için umut vaad etmektedir (42). COVID-19 hastalarına (n=60), intravenöz olarak 6 g/gün C vitamini verildiğinde vücut ısısında, oksijen saturasyonunda iyileşme olmuştur fakat YBÜ kalış süresi ve mortalite de bir fark gözlenmemiştir (43). COVID-19 pnömonisi ve çoklu organ yetmezliği olan bireyler (n=54), 7 gün boyunca intravenöz 24 g/gün C vitamini alan (n=27) ve plasebo grubu olarak incelenmiştir. Plasebo grubuna göre C vitamini takviyesi alan grubun; oksijenlenme seviyesinde artış olup, interlökin-6, YBÜ ihtiyacı ve mortalite oranında azalma olduğu saptanmıştır (44). İntravenöz C vitamini takviyesi; inflammatuar yanıt, bağışıklık işlevi, trombozis, pnömoni, hastalık yükünde azaltmaya yardımcı olup, çalışmalarda toksik bir etkiye sebep olmamıştır fakat optimal tüketim miktarı veya etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir (43-45).

Diyabet hastalarında serum C vitamini seviyesinde azalma gözlenmektedir ve bunun nedeni hiperglisemi kaynaklı artan serbest radikallerin antioksidan özellikte olan hücre sayısını azaltıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (47). DM'li bireylerde 500 mg/gün C vitamini alımının, vücuttaki iltihaplanma göstergesi olan C-Reaktif Protein (CRP) seviyesinde azalma

ve endotel fonksiyonda iyileşmeye yardımcı olduğuna yönelik ortak görüş bulunmaktadır (48). Yüksek doz C vitamini takviyesi DM hastalarında YBÜ kalış süresini azaltmaya ve kan basıncını regüle etmeye yardımcı olduğu birçok çalışmanın ortak görüşüdür (49,50).

Çalışmaların ortak tedavi protokolünde ise, bir hafta boyunca 6 saatte 1 olacak şekilde 3 g C vitamini intravenöz uygulanmıştır. Ancak bu tedavi protokolünde, yüksek doz C vitamini desteğinin serum glukoz değerini yapay olarak yükselttiği analiz edilmiştir (49,50). YBÜ'ne kabul edilen DM komorbiditesi olan COVID-19 hastalarının glukoz seviyesi ve insülin gereksiminde artış olduğu için (29,30) yüksek doz C vitamini takviyesi uygulanırken hekim ve diyetisyen kontrolünde olmaları ve bireysel farklar incelenerek uygun insülin rejimini uygulamaları önerilmektedir (51,52). DM komorbiditesi olan COVID-19 hastalarının, hastalık yükünü ve YBÜ'nde kalış süresini azaltmaya yönelik olarak optimal C vitamini miktarının kanıtlanması için güncel çalışmalara gereksinim vardır.

### **1.2.3 Çinko**

Çinko (Zn), 300'den fazla enzimin kofaktörü olduğu için insan vücudunda birçok fonksiyona sahiptir (53). Zn'nin antioksidan ve antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra, bu element hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık hücrelerinde hayati rollere sahiptir ve ayrıca insülinin aktivasyonu ve salgılanması için gereklidir (53). Çinkonun immünomodülatör ve antiviral özellikleri nedeniyle COVID-19 hastalarında destekleyici tedavi olma potansiyeli vardır (54). Ayrıca 2010 yılında yapılan bir çalışmada, Sars-cov virüsünün viral replikasyonunu bloke ettiği kanıtlanmıştır (55). COVID-19 ve çinko arasında yapılan çalışmalarda, COVID-19 hastalığına bağlı serum çinko seviyesinde azalma olduğu ve çinko yetersizliğinin hastalık yükünde artış, kötü prognoz, ventilasyon ve YBÜ ihtiyacında artma ve sağ kalım oranında azalma olmaktadır (56-58). Ayrıca çinko yetersizliğinin COVID-19 hastalığına olan duyarlılığı arttırdığı düşünülmektedir (59), ancak kanıt düzeyi yeterli değildir. Çinkonun COVID-19 hastalığı üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmediği için daha fazla deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabet hastalarında çinko kullanımı ve çinko düzeyi tartışma konusu olup, yapılan güncel bir meta-analizde diyabetli bireylerde çinko seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Ayrıca, yapılan bu çalışmada KŞ ile plazma çinko seviyesi arasında negatif bir korelasyon ilişkisinin bulunduğu, çinkonun insülin reseptör sayısını arttırıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (60). Buna ek olarak, başka bir meta-analizde ise T2DM olan bireylerde çinko seviyesinin yetersiz olduğu, 100 mg/gün çinko desteğinin ise kardiyometabolik ve HbA1C seviyelerinde azalmaya yardımcı olduğu vurgulanmıştır (61).

D vitamini, C vitamini ve çinkonun anti-diyabet ve anti-COVID-19 özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

**Tablo 2. D, C vitamini ve Çinkonun Anti-Diyabet ve Anti-COVID-19 Özelliği**

	<b>Anti-Diyabet</b>	<b>Anti-COVID-19</b>	<b>Referans</b>
<b>D vitamini</b>	İnsülin sekresyonunu artırır. AKŞ seviyesini düşürmeye yardımcı olur. Glisemik kontrol sağlanmasına yardımcıdır.	Düşük D vitamini seviyesi ile COVID-19 hastalık yükü arasında ilişki bulunmaktadır.	33,34,35,37
<b>C vitamini</b>	Endotel fonksiyonu iyileştirir. CRP düzeyini düşürür. Serbest radikal türlerini ve hücreye olan etkisini azaltır.	Proinflamatuvar sitokin seviyesini azaltıp, antiinflamatuvar sitokin sekresyonunu arttırmaktadır. Pnömoni ve ARDS üzerine potansiyel iyileştirme özelliği bulunmaktadır. Taburcu olma süresi ve ventilasyon ihtiyacını azaltır. Vücut ısısını düzenler.	38,42-46
<b>Çinko</b>	GLUT-4 ve insülin reseptör sayısını artırır. Glisemik kontrol sağlamada yardımcıdır. KŞ ve HbA1C seviyesini normalize eder.	Çinko eksikliğinde hastalık yükünde artış, ventilasyon ve YBÜ ihtiyacı artmaktadır. Anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkileri dolayısıyla konakçı hücre sağlığı açısından oldukça önemlidir. Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık hücrelerinde hayati rollere sahiptir. Sars-Cov viral replikasyonu bloke eder. Çinko yetersizliğinde COVID-19 duyarlılığı artmaktadır.	53-57,60,61

Tablo açıklamaları: AKŞ: Açlık kan şekeri; CRP:C Reaktif Protein; ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu; GLUT-4:Glukoz taşıyıcı tip 4; KŞ: Kan şekeri; HbA1C: Glikolize hemoglobin; YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

## 2. Sonuç ve Öneri

Diyabet ve COVID-19 arasındaki ilişki; ilk olarak Sars-Cov-2 reseptörü olan ACE-2, hiperglisemi ve hiperinflamasyona bağlı ekspresyonu artmakta ve viral hücre girişi kolaylaşmaktadır. Ayrıca ACE-2 reseptörünün pankreas-β-hücreleri üzerindeki ekspresyonu harabiyete neden olup prediyabet tablosu ortaya çıkabilmektedir. Her iki durumda da, bireylerin glisemik kontrolü sağlanmalı ve optimize edilmelidir.

İmmünomodülatör özelliği olan besin ögesi eksiklikleri, bağışıklık fonksiyonunun azalması ve özellikle DM gibi hassas hastalarda COVID-19 dahil olmak üzere viral enfeksiyonlara karşı duyarlılığı ve enfeksiyonun şiddetini arttırmaktadır. Bu nedenle, COVID-19 ve DM birlikteliği durumunda hastaların beslenme durumu, kan parametreleri ve bireysel faktörler incelenmelidir.



İncelenen parametreler doğrultusunda bireye özgü yeterli ve dengeli beslenme programı diyetisyen tarafından hazırlanmalıdır. Ayrıca iyileşen COVID-19 hastaları, hem DM hem de besin ögesi yetersizliği açısından uzun süreli multidisipliner ekip tarafından takip edilmesi önerilmelidir.

## Kaynakça

1. who.int. [Internet]. Overview of the covid-19 disease; 2020. Erişim Tarihi: 12.11.2021. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z.Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.Nat Rev Microbiol. 2021;19(3):141-154.
3. Beigmohammadi MT, Bitarafan S, Abdollahi A, Amoozadeh L, Salahshour F, Soltani D, et al. The association between serum levels of micronutrients and the severity of disease in patients with COVID-19. Nutrition. 2021;91:111400.
4. Koçyiğit E, Gezmen Karadağ M. Diyabette Hiperglisemi Kaynaklı Oksidatif Stresin Moleküler Mekanizması. Bes Diy Derg. 2020; 48(3): 76-83.
5. Coşansu G. Diyabet: Küresel bir salgın hastalık. Okmeydanı Tıp Dergisi, 2015;31:1-6.
6. Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkcıoğlu M, et al. Türkiye’de metabolik sendrom sıklığı verileri: Kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların sistematik derleme, meta-analiz ve meta-regresyonu. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(7):591-601.
7. Özden G, Akçam NY. Erişkin tip diabette hücresele immun yanıt: Prospektif çalışma. ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg. 2018; 4(2): 808-821.
8. García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. Front Immunol. 2020;11: 1441.
9. Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA, Shahid A, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. J Infect Public Health. 2020;13:1619-1629.
10. Yang JK, Lin S, Guo L. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. Acta Diabetol. 2010;47(3): 193-199.

11. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlasisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic re-view on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 166: 108347.
12. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;14:303-310.
13. Chee YJ, Seng Kiong T, Ester Y. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.*2020;11(5): 1104-1114.
14. Marazuela M, Andrea G, Manuel PD. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4): 495-507.
15. Baysal A. Beslenme. 15. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınları; 2016.
16. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83(3):217. PMID: 32134861
17. Akçal, Ö. *Nutrisyon Ve İmmün Sistem. Hastalıklarında Beslenme, (2021).*17-20.
18. Maladkar M, Yadav A, Save N. Essential Immunonutrients in COVID-19: An Evidence-Based Review. *Ind Med Gaz.* 2021;74(6): 20-26.
19. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;14(4):303-310.
20. Pitocco D, Viti L, Tartaglione L, Di Leo M, Rizzo GE, Manto A, et al. Diabetes and severity of COVID-19: What is the link?. *Med Hypotheses.* 2020;143:109923.
21. İlin S, Kuşkonmaz Ş. Diyabet Ve Covid-19 [Diabetes And Covid-19]. *Ankara Eğt. Arş. Hast. Derg.* 2021; 54(3): 471-478.

22. Paul AK, Hossain MK, Mahboob T, Nissapatorn V, Wilairatana P, Jahan R, et al. Does Oxidative Stress Management Help Alleviation of COVID-19 Symptoms in Patients Experiencing Diabetes?. *Nutrients*,2022; 14(2):321.
23. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *J Clin Endocrinol Metab.*2020;14(4):513-517.
24. Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes.*2020; 12(4): 347-348.
25. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Boehm B, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:546-550.
26. Ceriello A, Valeria D, Francesco P. Why is hyperglycaemia worsening COVID-19 and its prognosis?. *Diabetes Obes Metab.*2020;22(10): 1951-1952.
27. Dalan R, Bornstein SR, Rodionov R, Markov A, Wielockx B, Boehm B, et al. The ACE-2 in COVID-19: foe or friend?. *Horm Metab Res* 2020; 52(5): 257-263
28. Abu-Farha M, Mulla F, Thanaraj T, Ali H, Abubaker J, Kavalakatt S, et al. Impact of Diabetes in Patients Diagnosed With COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11: 3112-3123.
29. Pal R, Banerjee M. Are people with uncontrolled diabetes mellitus at high risk of reinfections with COVID-19?. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(1):18-20.
30. Erkul C, Özenoğlu A. Covid-19 Ve İmmunonütrisyon [Covid-19 and Immunonutrition]. *Natural & Medical Sciences International Indexed & Refereed.* 2020; 7(12), 1–11.
31. Calder PC. Nutrition, immunity and Covid-19. *BMC Nutr.* 2020;3(1):74-92. PMID: 33230497.
32. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: A case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:735–736

33. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med. Drug Discov.* 2020; 6: 100041. PMID: 32352080
34. Toledano JM, Moreno-Fernandez J, Puche-Juarez M, Ochoa JJ, Diaz-Castro, J. Implications of Vitamins in COVID-19 Prevention and Treatment through Immunomodulatory and Anti-Oxidative Mechanisms. *Antioxidants*, 2022;11(1):5-29.
35. Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, Athar W, Marchitelli G, Kelly D, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clin. Endocrinol.* 2020; 93:508–511.
36. Kim JE, Oh E, Park J, Youn J, Kim JS, Jang W. Serum 25-hydroxyvitamin D3 level may be associated with olfactory dysfunction in de novo Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* 2018; 57:131–135.
37. Mahluji S, Jalili M, Ostadrahimi A, Hallajzadeh J, Ebrahimzadeh-Attari V, Saghafi-Asl M. Nutritional management of diabetes mellitus during the pandemic of COVID-19: a comprehensive narrative review. *J Diabetes.*, 2021;1-10.
38. Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. Management of endocrine disease: the effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):1-14.
39. Nie X, Chen J, Ye F, Wang H, Tang L, Wang L. Oral high dose vitamin D for the treatment of diabetic patients with COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 2021;9:100-104. PMID: 33655919
40. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail, LC, et al. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maturitas*, 2021;143:1-9.

41. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta analysis. *Nutrients*. 2019;11:708.
42. Zhou L, Xu H. A clinical study for the efficacy and safety of adalimumab injection in the treatment of patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clin Trial Regist*. 2020.
43. Jamali Moghadam Siahkali S, Zarezade B, Koolaji S, Seyed Alinaghi S, Zendehtdel A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: A randomized open-label clinical trial. *Eur. J. Med. Res*. 2021; 26(1): 20-26.
44. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann. Int. Care* 2021; 11(1):5-17.
45. Zhao B, Liu M, Liu P, Peng Y, Huang J, Li M, et al. High Dose Intravenous Vitamin C for Preventing The Disease Aggravation of Moderate COVID-19 Pneumonia. A Retrospective Propensity Matched Before-After Study. *Front Pharmacol*. 2021;12:519-528.
46. Budhwar S, Kashika S, Manali C. A rapid advice guideline for the prevention of novel coronavirus through nutritional intervention. *Current Nutrition Reports*.2020;9: 119-128.
47. Safabakhsh M, Emami MR, Khosroshahi MZ, Asbaghi O, Khodayari S, Khorshidi M, et al. Vitamin C supplementation and C-reactive protein levels: Findings from a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J. Complement. Integr. Med*. 2020;17(4): 1-6.
48. Jafarnejad S, Boccardi V, Hosseini B, Taghizadeh M, Hamedifard ZA. Meta-analysis of Randomized Control Trials: The Impact of Vitamin C Supplementation on Serum CRP and Serum hs-CRP Concentrations. *Curr. Pharm. Des*. 2018; 24:3520–3528.

49. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C can shorten the length of stay in the ICU: a meta-analysis. *Nutrients*. 2019;11(4):708-713
50. Cho J, Ahn S, Yim J, Cheon Y, Jeong SH, Lee SG, et al. Influence of vitamin C and maltose on the accuracy of three models of glucose meters. *Ann Lab Med*. 2016;36(3):271-275.
51. Hamdy O, Gabbay RA. Early observation and mitigation of challenges in diabetes management of COVID-19 patients in critical care units. *Diabetes Care*, 2020;43(8):81-82.
52. Doupis J, Avramidis K. Managing diabetes during the COVID-19 pandemic. *Eur Endocrinol*. 2020;16(2), 85.
53. Wessels I, Fischer HJ, Rink L. Dietary and physiological effects of zinc on the immune system. *Annu Rev Nutr*. 2021; 41:133-175.
54. Joachimiak MP. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS neglected tropical diseases*, 2021;15(1):1-17
55. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn<sup>2+</sup> inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS pathogens*, 2010;6(11):1-10
56. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis*. 2020; 99:307-309.
57. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020;100: 343-349

58. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol.* 2020;69(10):1228-1332.
59. Yasui Y, Yasui H, Suzuki K, Saitou T, Yamamoto Y, Ishizaka T, et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment-relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. *Int J Infect Dis.*2020;100:230-236.
60. Mossink JP. Zinc as nutritional intervention and prevention measure for COVID-19 disease. *BMJ nutrition, prevention & health.* 2020;3(1):111.
61. Asbaghi O, Sadeghian M, Fouladvand F, Panahande B, Nasiri M, Shokri A, et al. "Effects of zinc supplementation on lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.*2020;30:1260-1271.



