



Nutrición Hospitalaria



Nutrición en la promoción de la salud y calidad de vida

Inmunonutrición y (su impacto en la) salud. Micronutrientes y factores debilitantes *Immunonutrition and (its impact on) health. Micronutrients and debilitating factors*

Anna Bach¹, Inmaculada Ferreres Giménez², María Gloria Pueyo Alamán²

¹Estudios de Ciencias de la Salud. Universidad Abierta de Cataluña. Barcelona. ²Bayer Hispania Consumer Health. San Joan Despí. Barcelona

Resumen

Introducción: la interacción entre la inmunidad y la nutrición es compleja y multifacética. Los micronutrientes, incluidos las vitaminas y los minerales, son esenciales para la función inmunológica. A su vez, la función inmunológica y los hábitos de vida pueden afectar las necesidades nutricionales y la utilización de micronutrientes, creando una interdependencia entre la nutrición y la inmunidad que puede ser modulada por factores externos e internos.

Objetivos: examinar la relación entre la ingesta de micronutrientes y la función inmunológica y cómo factores debilitantes, como el envejecimiento, la enfermedad y el estrés, pueden afectar esta relación.

Métodos: se realizó una revisión de la evidencia científica y de las recomendaciones de las principales sociedades científicas internacionales para identificar la importancia de los micronutrientes en la función inmunológica y cómo los factores debilitantes pueden alterar su impacto.

Resultados: se describe el efecto de diferentes micronutrientes sobre la función inmunológica. Los factores debilitantes como el envejecimiento, el estrés y las enfermedades crónicas pueden comprometer el sistema inmunológico y hacer que el cuerpo sea más susceptible a las infecciones. Sin embargo, una ingesta adecuada de micronutrientes y unos hábitos saludables pueden ayudar a fortalecer la inmunidad y mitigar los efectos de estos factores debilitantes.

Conclusión: la nutrición inmunológica es un componente crítico para mantener un sistema inmunológico fuerte y saludable. Una ingesta suficiente de micronutrientes y unos hábitos de vida saludables pueden ayudar a mejorar la inmunidad, especialmente en presencia de factores debilitantes.

Palabras clave:

Micronutrientes. Nutrición.
Immunonutrición.
Suplementación.

Abstract

Introduction: the interaction between immunity and nutrition is complex and multifaceted. Micronutrients, including vitamins and minerals, are essential for immune function. In turn, immune function and lifestyle habits can affect nutritional needs and micronutrient utilization, creating an interdependence between nutrition and immunity that can be modulated by both external and internal factors.

Objectives: to examine the relationship between micronutrient intake and immune function, and how debilitating factors such as aging, disease, and stress can impact this relationship.

Methods: a review of scientific evidence and recommendations from major international scientific societies was conducted to identify the importance of micronutrients in immune function and how debilitating factors can alter their impact.

Results: the effect of different micronutrients on immune function is described. Debilitating factors like aging, stress, and chronic diseases can compromise the immune system and make the body more susceptible to infections. However, adequate intake of micronutrients and healthy habits can help to strengthen immunity and mitigate the effects of these debilitating factors.

Conclusion: immunonutrition is a critical component for maintaining a strong and healthy immune system. Sufficient intake of micronutrients and healthy lifestyle habits can help improve immunity, especially in the presence of debilitating factors.

Keywords:

Micronutrients. Nutrition.
Immunonutrition.
Supplementation.

Agradecimientos: las autoras quisieran agradecer a Carlos Masdeu (Profármaco-2 S.L., Barcelona) por su apoyo editorial. Este servicio fue financiado por Bayer España. Las opiniones expresadas en este artículo se basan únicamente en la evidencia científica y en la experiencia y las opiniones de las autoras.

Conflicto de intereses: IFJ y MGPA trabajan en Bayer Hispania S.L. AB ha recibido honorarios por presentaciones orales en Congresos de Bayer Hispania S.L. y por participación en Advisory Board de Bayer Consumer Health AG.

Bach A, Ferreres Giménez I, Pueyo Alamán MG. Inmunonutrición y (su impacto en la) salud. Micronutrientes y factores debilitantes. *Nutr Hosp* 2023;40(N.º Extra 2):3-8

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04945>

Correspondencia:

Inmaculada Ferreres Giménez. Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3-5. 08970 Sant Joan Despí,
Barcelona
e-mail: inma.ferreresgimenez@bayer.com

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunológico desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la salud general. Al proteger frente a patógenos y enfermedades, asegura el funcionamiento óptimo de las células, tejidos y órganos del cuerpo. La capacidad del sistema inmunológico para llevar a cabo su función adecuadamente está influenciada por una serie de factores, como son la nutrición y el estilo de vida.

Situaciones estresantes para el sistema inmunitario, externas e internas, como son las dietas desequilibradas, el envejecimiento, el estrés, el sueño no reparador o la toma de medicamentos pueden afectar directamente a su estado y correcto funcionamiento. La inmunonutrición es el campo de estudio que se centra en la interacción entre el sistema inmunológico y la nutrición y en cómo esta relación puede influir en la salud y la prevención de enfermedades.

El objetivo de este trabajo es explorar la relación existente entre los micronutrientes esenciales y el sistema inmunológico, destacando la importancia de estos nutrientes en la función inmunológica y cómo la deficiencia o el exceso de ciertos micronutrientes puede afectar a la salud en general. Además, se discutirán los factores que pueden debilitar el sistema inmunológico y cómo se puede apoyar y mejorar la salud inmunológica mediante la adopción de hábitos de vida saludables y una nutrición adecuada.

EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

El sistema inmunológico lleva a cabo su función a través de tres líneas de defensa principales (1):

1. *Barreras físicas*: piel y mucosas, que impiden que los patógenos potencialmente dañinos ingresen físicamente al cuerpo.
2. *Defensas celulares*: glóbulos blancos, que incluyen leucocitos, neutrófilos, macrófagos, fagocitos y otros glóbulos blancos. Estas células conforman la inmunidad innata, una respuesta inmediata e inespecífica frente a invasores extraños.
3. *Respuestas adaptativas*: anticuerpos. Son proteínas específicas que reconocen y "etiquetan" a los invasores que no han sido detenidos por la primera y segunda línea de defensa, facilitando así su identificación y eliminación. Esta es la inmunidad adaptativa, una respuesta más lenta pero altamente específica.

Se necesita una ingesta adecuada de micronutrientes para que el sistema inmunológico funcione eficientemente. La deficiencia de micronutrientes debilita la inmunidad al afectar la respuesta innata mediada por células T y la respuesta adaptativa de anticuerpos, lo que aumenta la susceptibilidad a infecciones y, por ende, la morbilidad y mortalidad. Las infecciones también empeoran las deficiencias al disminuir la ingesta de nutrientes y alterar las vías metabólicas (2).

MICRONUTRIENTES ESENCIALES PARA EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

VITAMINA C

Históricamente, la vitamina C fue uno de los primeros micronutrientes en ser identificados como esenciales, al relacionar la deficiencia de vitamina C con la aparición de escorbuto y su prevención/tratamiento mediante un mayor aporte de cítricos (con alto contenido en vitamina C) (1).

Hoy en día sabemos que la vitamina C tiene un rol activo en las tres líneas de defensa principales del sistema inmunitario puesto que mejora la quimiotaxis de fagocitos y células *natural killer* (NK) en el foco de la infección y está implicada en la proliferación de fagocitos (3). Además, esta vitamina refuerza la capacidad antimicrobiana al mejorar la absorción rápida oxidativa y fagocítica de los fagocitos, contribuir a la actividad citotóxica de las células NK y regular la producción de sustancias antimicrobianas. La vitamina C también controla la respuesta inmunitaria general al modular la producción de citoquinas, fomentar la diferenciación de queratinocitos, mejorar la síntesis de fibroblastos y del colágeno y proteger la piel y las células de las mucosas frente a los radicales libres. Por último, la vitamina C contribuye al mantenimiento de la integridad de las barreras inmunológicas mediante la producción de linfocitos T y el crecimiento de linfocitos B, así como la producción de anticuerpos (3).

Una revisión metaanalítica Cochrane concluyó que la vitamina C en altas dosis (entre 500 mg y 1 g) reduce la duración y la intensidad del resfriado común, según los 17 estudios analizados. De acuerdo con los datos de la revisión Cochrane, la suplementación con altas dosis de vitamina C reduce la incidencia de los síntomas del resfriado común en al menos un 50 % en aquellos individuos expuestos a estrés físico (4,5).

VITAMINA D

La mayoría de las células del sistema inmunológico tienen receptores de vitamina D. Esta vitamina actúa en los tres niveles del sistema inmunitario: es importante en la integridad estructural y funcional de la piel y las mucosas, en la barrera intestinal y pulmonar, y en la función de las células inmunitarias innatas y adaptativas, al estimular la producción de nuevas células competentes, mejorar la actividad fagocítica y promover respuestas antiinflamatorias (1,6,7). Bajos niveles de vitamina D se asocian con un aumento de enfermedades infecciosas, especialmente respiratorias, mientras que niveles adecuados están relacionados con un sistema inmunológico más fuerte y menos infecciones víricas y bacterianas.

Dos grandes metaanálisis destacan cómo la vitamina D ayuda a prevenir la gripe y los resfriados (6,7). En el primer estudio, se encontró que las personas que tomaron un suplemento diario de vitamina D tenían la mitad de riesgo de desarrollar una infección respiratoria del tracto superior (6). En el segundo estudio, se ob-

servó que la vitamina D reduce el riesgo de padecer infecciones agudas del tracto respiratorio superior, incluso en pacientes con niveles muy bajos de vitamina D (7).

ZINC

El zinc es el segundo mineral traza más abundante en el cuerpo después del hierro y se conoce por su capacidad antioxidante, que ayuda a neutralizar los radicales libres y reducir el estrés oxidativo. Además, el zinc tiene una actividad inmunoreguladora y antiviral. Actúa en la respuesta innata y adaptativa del sistema inmunológico y es importante para la maduración de las células inmunitarias, la regulación de la respuesta inflamatoria y la producción de anticuerpos. La deficiencia de zinc aumenta el riesgo de infecciones virales y es común en personas mayores y con enfermedades crónicas (1,8,9). De acuerdo con una revisión Cochrane (8), la suplementación con zinc puede reducir la duración del resfriado común, la incidencia de resfriado, la ausencia escolar y la necesidad de antibióticos. La deficiencia de zinc está relacionada con una función inmunitaria deteriorada e infecciones recurrentes.

OTROS MICRONUTRIENTES

Otros micronutrientes importantes para el sistema inmunológico incluyen las vitaminas A, E, B₆, B₉ y B₁₂ y los oligoelementos como el cobre, el hierro y el selenio. Estos nutrientes trabajan de manera conjunta para mantener la integridad de las barreras físicas y químicas, apoyar la producción y función de las células inmunitarias

y regular las respuestas inflamatorias. Una ingesta adecuada de estos micronutrientes es esencial para mantener un sistema inmunológico saludable y resistente a las infecciones. En la figura 1 se resumen el rol y la evidencia disponible de los diferentes micronutrientes en relación con las tres líneas del sistema inmunitario.

ESTILO DE VIDA Y FACTORES QUE DEBILITAN EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Existen varios factores que pueden debilitar el sistema inmunológico y aumentar la susceptibilidad a infecciones y enfermedades. A continuación, se describen algunos de estos factores.

DIETA DESEQUILIBRADA

Una dieta equilibrada debería cubrir las necesidades de macro y micronutrientes. Sin embargo, la ingesta subóptima de micronutrientes es frecuente, incluso en países industrializados (10).

Una dieta baja en nutrientes esenciales, como vitaminas, minerales y antioxidantes, puede afectar negativamente la función inmunológica al limitar la disponibilidad de recursos necesarios para mantener un sistema inmunológico saludable. Por otra parte, la dieta juega un importante papel inmunomodulador, y observamos cómo ingestas calóricas elevadas (principalmente por exceso de azúcares y grasas y aportes bajos de fibra, así como por desequilibrio en la toma de ácidos grasos) se asocian a las enfermedades inmunomediadas, las cuales son particularmente altas en países occidentalizados (11).

	C	Zn	D	A	B ₆	B ₉	B ₁₂	E	Cu	Fe	Se
Línea 1: Barreras físicas											
Contribuye a la proliferación y diferenciación de las células epiteliales	✓	✓	✓	✓						✓	✓
Mantiene la permeabilidad de la barrera epitelial			✓						✓		
Mejora la síntesis y estabilidad del colágeno	✓	✓		✓				✓	✓		✓
Protege la piel y las células de las mucosas frente a los radicales libres	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
Línea 2: Defensas celulares											
Producción de nuevas células competentes	✓	✓	✓	✓							✓
Movimiento celular hacia el foco de la infección	✓		✓	✓							
Destrucción microbiana	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Protección de células y tejidos	✓	✓						✓	✓		✓
Control de la respuesta inmunitaria general	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
Línea 3: Respuestas adaptativas											
Producción y actividad de los linfocitos T	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓
Producción de linfocitos B y producción de anticuerpos	✓	✓		✓	✓	✓	✓				✓
Inmunotolerancia			✓	✓	✓						

Figura 1.

Principales micronutrientes y sus efectos sobre las tres líneas del sistema inmunitario. Adaptada de Gombart AF y cols. 2020 (1).

Este tipo de dieta provoca inflamación crónica sistémica de bajo grado, tanto directamente como por la inducción de obesidad y disbiosis intestinal (12,13).

ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento se asocia con una disminución en la función inmunológica, conocida como inmunosenescencia, que puede aumentar la susceptibilidad a infecciones y enfermedades en adultos mayores. A nivel de micronutrientes, se ha evidenciado una reducción en los niveles de vitaminas A, B₁₂, C, D y E, así como de selenio y zinc (3,14-20). En un estudio llevado a cabo en voluntarios de entre 55 y 75 años, la suplementación con una combinación de micronutrientes con hierro, cobre, selenio, zinc y vitaminas A, B₆, B₉, B₁₂, C, D y E disminuyó significativamente la gravedad y duración de los síntomas, de acuerdo con un cuestionario de autoevaluación. Presentaron una reducción del 60 % en días con síntomas (21). El sistema inmunológico se ve afectado a todos los niveles, desde la disminución de la función barrera de la piel, por la disminución de los queratinocitos y su diferenciación, hasta la supresión de la funcionalidad de los macrófagos y las células NK (22,23) y la reducción de las células B en la producción de anticuerpos (23,24).

ESTRÉS Y SALUD MENTAL

El estrés crónico puede debilitar el sistema inmunológico (25), alterando el sistema innato y la respuesta adaptativa. Es bien conocida su relación con un incremento de las bajas laborales, así como de la incidencia de diabetes tipo 2 (26-31).

La depresión provoca disminución (y alteración de la actividad) de las células NK, un incremento de leucocitos y de la ratio CD4+/CD8+, así como una alteración de los linfocitos T (32). Se ha demostrado, en diversos estudios, el efecto beneficioso de la suplementación de micronutrientes que incluían vitaminas A, B₆, B₉, B₁₂, C, D, E, hierro, cobre, selenio y zinc en la percepción de estrés y la mejora de la sensación de bienestar, tanto en mujeres como en hombres, en estudios comparativos con placebo (26-29,33,34).

SUEÑO NO REPARADOR

La falta de sueño de calidad y la privación del sueño pueden afectar negativamente a la función inmunológica al reducir la producción de células inmunitarias y aumentar la inflamación, incrementando las especies reactivas oxidativas.

Asimismo, se ha demostrado que afecta negativamente a la barrera epitelial, alterando la producción de ciertas citoquinas, lo que podría provocar un retraso en la reparación epitelial (35). También altera el desarrollo de las células innatas (36) y se disminuye la habilidad de las células B en la síntesis de anticuerpos (37).

Por otra parte, los niveles de micronutrientes se ven afectados. Se ha visto que, en casos de alteraciones del sueño, los niveles de vitaminas B₁₂ y D están reducidos, así como los de zinc y cobre (37,38). Además, el aporte subóptimo de vitaminas B₉, B₁₂ y E se ha relacionado con una menor duración del sueño (39).

El hierro, el cobre, el selenio, el zinc y las vitaminas A, B₆, B₉, B₁₂, C, D y E pueden favorecer el funcionamiento de las defensas en casos de alteraciones del sueño (1,40).

En particular, las vitaminas C y E juegan un papel fundamental en el manejo del estrés debido a la falta de un sueño reparador, y la vitamina D parece ayudar a restaurar patrones de sueños más saludables (1,38).

MEDICAMENTOS

Algunos medicamentos pueden debilitar el sistema inmunológico al suprimir la función inmunitaria y aumentar la susceptibilidad a infecciones mediante dos vías: interfiriendo en el estado clínico nutricional directamente o interaccionando con los nutrientes.

En España, prácticamente la mitad de la población mayor de 65 años está siendo tratada con cinco o más medicamentos. En esta misma franja de edad, un 36 % consume habitualmente más de diez medicamentos, con una media estimada de entre 4,2 y ocho diarios (41-43).

DEFICIENCIA DE MICRONUTRIENTES EN NUESTRA SOCIEDAD

Las ingestas subóptimas de micronutrientes reportadas varían según la edad. En Europa está documentada una ingesta subóptima de: vitaminas A, D y E, folato, hierro, zinc y selenio en todos los grupos de edad; vitamina C y cobre en adolescentes y adultos; y vitamina B, calcio y cobre en adultos mayores (44). La deficiencia de zinc afecta aproximadamente a un tercio de la población mundial, principalmente en países en vías de desarrollo y en áreas rurales (44). En España, según la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE), la ingesta media observada de vitamina A está por debajo del 70 % de la cantidad recomendada en hombres y del 90 % en mujeres. En el caso de la vitamina D, solo el 19 % de las mujeres alcanzan la ingesta diaria recomendada (45).

Estos datos son preocupantes porque, como hemos visto, un equilibrio adecuado entre la ingesta y los requerimientos de micronutrientes es fundamental para mantener un correcto funcionamiento del sistema inmunológico. Cuando no se reciben los micronutrientes adecuados, el sistema inmunológico puede debilitarse, lo que puede iniciar un ciclo que provoque más infecciones y menor resistencia a las mismas.

El estado insuficiente de micronutrientes puede llevar a una inmunidad deteriorada, lo cual puede tener consecuencias graves para la salud. Es importante tener en cuenta que las infecciones causan un aumento considerable en la necesidad de mi-

cronutrientes, y esto puede llevar a un ciclo vicioso y hacer que una persona sea más propensa a infecciones (17).

Cuando el cuerpo enferma, existe una mayor necesidad de micronutrientes que apoyen la respuesta inmunológica y permitan la recuperación. Además, la reducción del apetito puede llevar a una menor ingesta de micronutrientes y las pérdidas directas de micronutrientes pueden ocurrir a través de los líquidos, como en casos de fiebre, diarrea o sudoración. También pueden aumentar los requisitos metabólicos o las pérdidas catabólicas, aumentando el estrés oxidativo y la inflamación. En estas situaciones, la absorción de micronutrientes puede verse afectada y los antibióticos pueden provocar el agotamiento de los mismos (12,17,46).

CONCLUSIONES

El sistema inmunológico desempeña un papel vital en la protección del cuerpo contra infecciones y enfermedades. La ingesta adecuada de micronutrientes, como la vitamina C, la vitamina D y el zinc, es esencial para mantener un sistema inmunológico saludable y resistente a infecciones.

Más allá de las deficiencias nutricionales en la dieta, numerosos factores de la vida moderna (envejecimiento, polución, estrés crónico, falta de sueño reparador, uso de ciertos medicamentos, etc.) pueden debilitar el sistema inmunológico, dejándonos más susceptibles a infecciones y enfermedades. Resulta esencial adoptar un estilo de vida saludable y equilibrado que, además de una nutrición adecuada, tenga también en cuenta todos esos otros factores.

El sistema inmunológico no solo ejerce una función de defensa, sino que también desempeña roles esenciales en otras áreas del organismo. La evidencia científica existente pone de manifiesto el alcance multifacético y amplio del sistema inmunitario en áreas como la función cognitiva (incluidos la memoria, el aprendizaje y la capacidad para gestionar del estrés), el aparato digestivo (absorción de nutrientes y peristaltismo intestinal), la reparación muscular, el rendimiento físico, el metabolismo y la termogénesis, entre otros (47).

Al comprender las funciones específicas de los micronutrientes en el sistema inmunológico y los factores que pueden debilitarlo, es posible tomar decisiones informadas para mantener y mejorar la salud inmunológica de nuestros pacientes y de la población general. Los profesionales sanitarios, al tener acceso directo al paciente, y mediante esta información, podemos detectar pacientes que están en riesgo de tener alteraciones en su estado micronutricional. Como se ha visto tanto a nivel nacional como internacional, las deficiencias subóptimas de micronutrientes son frecuentes en la población general, que presenta deficiencias particulares según la edad; por este motivo, será importante tener en cuenta la situación nutricional individualizada. Prestar atención a estos aspectos puede ayudar a reducir el riesgo de infecciones y enfermedades, así como a mejorar la calidad de vida. En consecuencia, las estrategias nutricionales deben ser centrales en el enfoque para prevenir infecciones, optimizar las respuestas a los diferentes tratamientos y promover

la recuperación del paciente mediante la recomendación de hábitos de vida saludables y, si se precisa, la complementación de micronutrientes específicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system - Working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* 2020;12(1):236. DOI: 10.3390/nu12010236
- Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51(4):301-23. DOI: 10.1159/000107673
- Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9(11):1211. DOI: 10.3390/nu9111211
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1):CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4
- Johnston CS, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. *Nutrients* 2014;6(7):2572-83. DOI: 10.3390/nu6072572
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
- Bergman P, Lindh ÅU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(6):e65835. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835
- Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(6):CD001364. DOI: 10.1002/14651858.CD001364.pub4
- Maggini S, Beveridge S, Sorbara PJ, Senatore G. Feeding the immune system: the role of micronutrients in restoring resistance to infections. *CABI Rev* 2009;(2008)3:1-21.
- Elmadfa I. *European Nutrition and Health Report 2009*. Vol 62. Karger Medical and Scientific Publishers; 2009.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444(7121):860-7. DOI: 10.1038/nature05485
- Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011;106(S3):S1-S78. DOI: 10.1017/S0007114511005460
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57(6):1470-81. DOI: 10.2337/db07-1403
- Meydani SN, Barnett JB, Dallal GE, Fine BC, Jacques PF, Leka LS, et al. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly. *Am J Clin Nutr* 2007;86(4):1167-73. DOI: 10.1093/ajcn/86.4.1167
- Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(11):1273-80. DOI: 10.1002/mnrf.200700330
- Maggini S, Beveridge S, Suter M. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold. *J Int Med Res* 2012;40(1):28-42. DOI: 10.1177/147323001204000104
- Maggini S, Pierre A, Calder P. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* 2018;10(10):1531. DOI: 10.3390/nu10101531
- Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol* 2018;40:17-35. DOI: 10.1016/j.smim.2018.09.003
- Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M, Turner CT, Shih BB, Trahair H, Pollara G, et al. Vitamin D3 replacement enhances antigen-specific immunity in older adults. *Immunother Adv* 2021;1(1):Itaa008. DOI: 10.1093/immadv/Itaa008
- Castelo-Branco C, Soveral I. The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(1):16-22. DOI: 10.3109/09513590.2013.852531
- Fantacone ML, Lowry MB, Uesugi SL, Michels AJ, Choi J, Leonard SW, et al. The effect of a multivitamin and mineral supplement on immune function in healthy older adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrients* 2020;12(8):2447. DOI: 10.3390/nu12082447
- Lim ST, Hee SW, Quek R, Lim LC, Yap SP, Loong EL, et al. Comparative analysis of extra-nodal NK/T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma:

- significant differences in clinical characteristics and prognosis. *Eur J Haematol* 2007;80(1):55-60. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00978.x
23. Eddy JL, Krukowski K, Janusek L, Mathews HL. Glucocorticoids regulate natural killer cell function epigenetically. *Cell Immunol* 2014;290(1):120-30. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.05.013
 24. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function and health. *J Consult Clin Psychol* 2002;70(3):537-47. DOI: 10.1037/0022-006X.70.3.537
 25. Kaligis F, Indraswari MT, Ismail RI. Stress during COVID-19 pandemic: mental health condition in Indonesia. *Med J Indones* 2020;29(4):436-41. DOI: 10.13181/mji.bc.204640
 26. González MJ, Miranda-Massari JR. Diet and stress. *Psychiatr Clin North Am* 2014;37(4):579-89. DOI: 10.1016/j.psc.2014.08.004
 27. Young LM, Pipingas A, White DJ, Gauci S, Scholey A. A systematic review and meta-analysis of B vitamin supplementation on depressive symptoms, anxiety, and stress: effects on healthy and 'at-risk' individuals. *Nutrients* 2019;11(9):2232. DOI: 10.3390/nu11092232
 28. Long SJ, Benton D. A double-blind trial of the effect of docosahexaenoic acid and vitamin and mineral supplementation on aggression, impulsivity, and stress: DHA, vitamins, mineral, and aggression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2013;28(3):238-47. DOI: 10.1002/hup.2313
 29. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Rep* 2017;15(2):402-53. DOI: 10.11124/JBISRI-2016-002965
 30. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006;1(4):421-7. DOI: 10.1007/s11481-006-9036-0
 31. Kärkkäinen U, Mustelin L, Raevuori A, Kaprio J, Keski-Rahkonen A. Do disordered eating behaviors have long-term health-related consequences? Disordered eating and long-term health. *Eur Eat Disord Rev* 2018;26(1):22-8. DOI: 10.1002/erv.2568
 32. Lee CH, Giuliani F. The role of inflammation in depression and fatigue. *Front Immunol* 2019;10:1696. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01696
 33. Kennedy DO, Veasey R, Watson A, Dodd F, Jones E, Maggini S, et al. Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;211(1):55-68. DOI: 10.1007/s00213-010-1870-3
 34. Macpherson H, Rowsell R, Cox KHM, Reddan J, Meyer D, Scholey A, et al. The effects of four-week multivitamin supplementation on mood in healthy older women: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:1-11. DOI: 10.1155/2016/3092828
 35. Smith TJ, Wilson M, Karl JP, Orr J, Smith C, Cooper A, et al. Impact of sleep restriction on local immune response and skin barrier restoration with and without "multinutrient" nutrition intervention. *J Appl Physiol* 2018;124(1):190-200. DOI: 10.1152/jappphysiol.00547.2017
 36. Irwin MR. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1756. DOI: 10.1001/archinte.166.16.1756
 37. De Oliveira DL, Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *J Endocrinol* 2017;234(1):R23-R36. DOI: 10.1530/JOE-16-0514
 38. Ji X, Grandner MA, Liu J. The relationship between micronutrient status and sleep patterns: a systematic review. *Public Health Nutr* 2017;20(4):687-701. DOI: 10.1017/S1368980016002603
 39. Beydoun MA, Gamaldo AA, Canas JA, Beydoun HA, Shah MT, McNeely JM, et al. Serum nutritional biomarkers and their associations with sleep among US adults in recent national surveys. *PLoS One* 2014;9(8):e103490. DOI: 10.1371/journal.pone.0103490
 40. Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev* 2019;99(3):1325-80. DOI: 10.1152/physrev.00010.2018
 41. Sociedad Española de Geriátria y Gerontología. Libro blanco de la nutrición en personas mayores en España. Módulo III. Evaluación del estado nutricional. Capítulo 3. Micronutrientes. Fundación Española de la Nutrición; 2019.
 42. Ordoñez-Arcau A, Miranda-Ugarte I, Mániz-Giménez A, Gómez-Moreno S, Fanlo-Colás A, Gimeno-Zarazaga J. Adherencia al tratamiento en pacientes polimedicados mayores de 65 años por nivel socioeconómico. *Rev Sanit Investig* 2021;2(4):50.
 43. Salgado Palacios IR, Herrera Fajardo L, Sallago Vidal M, Lagomazzini-Mellado B. Asociación entre desnutrición y anciano. *SANUM* 2022;6(1):42-51.
 44. Maggini S, Óvári V, Ferreres Giménez I, Pueyo Alamán MG. Benefits of micronutrient supplementation on nutritional status, energy metabolism, and subjective wellbeing. *Nutr Hosp* 2021;38(Spec No2)3-8. DOI: 10.20960/nh.03788
 45. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Encuesta Nacional de Ingesta Dietética Española – AESAN 2011. Madrid: AESAN; 2011.
 46. Wishart K. Increased micronutrient requirements during physiologically demanding situations. Review of current evidence. *Vitam Miner* 2017;6:3.
 47. Ziv Y, Schwartz M. Orchestrating brain-cell renewal: the role of immune cells in adult neurogenesis in health and disease. *Trends Mol Med* 2008;14(11):471-8. DOI: 10.1016/j.molmed.2008.09.004