

Review scientifica

Í Stile di vita, alimentazione ed integrazione nell'epoca del Covid-19. Lo stato dell'arte

A cura di Andrea Poli,

Presidente NFI . Nutrition Foundation of Italy, Milano

Milano, Maggio 2021

Premessa

Stili di vita equilibrati, che comprendano anche un'alimentazione bilanciata e completa, sono fondamentali per mantenere in una condizione di efficienza il sistema immunitario (creando quello che in inglese si chiama *immunofitness*) e per consentire quindi all'organismo di rispondere efficacemente alle infezioni, incluse quelle di natura virale; ne consegue che l'importanza dell'immuno-protezione, vera e propria pietra angolare delle strategie di difesa del nostro organismo, non dovrebbe essere mai sottovalutata: come ci ricorda, in modo purtroppo drammatico, la pandemia che stiamo affrontando in questi mesi.

Il mantenimento di un livello di efficienza ottimale del sistema immunitario, attraverso l'adozione di stili di vita adeguati, va considerato quindi un'essenziale strategia di salute pubblica. La definizione degli interventi finalizzati in modo proattivo e specifico a rafforzare il sistema immunitario della popolazione rappresenta tuttora un tema da affrontare mediante progetti di ricerca mirati: ma è già nota l'importanza di promuovere programmi educativi che facilitino l'adozione degli opportuni cambiamenti degli stili di vita da parte di una società sempre più longeva [1].

A questo proposito è importante ricordare come sovrappeso ed obesità rappresentino, per motivi ancora da chiarire [2], fattori di rischio importanti nella suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 [3]. Il direttore generale dell'OMS ha affermato al proposito "Il rapporto della World Obesity Foundation (<https://www.worldobesity.org/>) deve fungere da campanello d'allarme per i governi di tutto il mondo. La correlazione tra obesità e tassi di mortalità da Covid-19 è chiara e convincente. Investire nella salute pubblica e un'azione internazionale coordinata per affrontare le cause profonde dell'obesità è uno dei modi migliori per i paesi per costruire la resilienza nei sistemi sanitari post-pandemia: esortiamo tutti i paesi a cogliere questo momento" [3]. Obiettivi perseguibili mediante la promozione di strategie integrate, che promuovano l'adozione di uno stile di vita equilibrato.

La dieta mediterranea, per esempio, fornisce una vasta gamma di micro-nutrienti importanti per il mantenimento in efficienza del sistema immunitario [1]. Ma occorre sottolineare come quello mediterraneo sia in realtà, tradizionalmente, uno stile di vita che non si limita alla sola dieta. Anche l'esercizio fisico regolare che ne fa parte contribuisce alle strategie di modulazione della risposta immunitaria [4], tramite meccanismi ancora da studiare ma, probabilmente, riconducibili all'area della para-ormesi che, stimolando le vie di segnale legate allo stress, potenzia le risposte dell'organismo agli xeno-biotici [5].

È anche noto che, oltre a mantenere un peso corporeo ottimale, l'apporto adeguato di micronutrienti ed altri fattori, calibrati al fabbisogno individuale e nell'ambito dello stile di vita equilibrato prima ricordato, contribuisce a contrastare il rischio di contrarre patologie su base microbica o virale.

Obiettivo di questo documento è esaminare le evidenze di efficacia di questi principi che siano comprovate da studi di adeguato valore, in un'ottica quindi *evidence-based*.

Carenza di micronutrienti, come vitamine, minerali ed acidi grassi essenziali. Le basi biochimiche

L'importanza dei fattori nutritivi in generale, e in particolare di alcuni micronutrienti, per garantire una funzione ottimale del sistema immunitario è accertata [6]. Ed è interessante sottolineare che carenze specifiche di vitamine e oligoelementi con azione immunomodulante, contrariamente a quanto spesso si immagina, si osservano anche nei cosiddetti paesi sviluppati, in particolare negli anziani. In Spagna e in Italia, e quindi nei paesi che dovrebbero teoricamente seguire stili di vita ed alimentari ideali, rappresentando la culla della Dieta Mediterranea, si osservano ormai carenze simili a quelle che si rilevano in altri paesi occidentali [7, 8]. Stili alimentari poco equilibrati oggi assai diffusi possono portare ad una riduzione del consumo di fattori nutritivi con un'azione positiva sul sistema immunitario, fornendo al tempo stesso un eccessivo apporto calorico, e quindi configurando un maggior rischio di sviluppare sovrappeso, obesità e malattie metaboliche che, a loro volta, promuovono condizioni di immunodeficienza secondaria [9]. Una riduzione dell'apporto di questi componenti nutrizionali essenziali può anche derivare, per contro, dall'esigenza di ridurre l'apporto calorico complessivo, per mantenere l'equilibrio con il ridotto dispendio energetico tipico della vita moderna. Tale necessaria riduzione limita infatti necessariamente anche l'apporto di questi micronutrienti, dovendo controllare e ridurre quello degli alimenti che ne rappresentano la fonte.

È largamente riconosciuto (anche dai claims specifici autorizzati da EFSA) il ruolo che vitamine come A, B₆, B₁₂, C, D, e l'acido folico e minerali come zinco, ferro, selenio, e rame svolgono come cofattori di molti enzimi coinvolti nei processi immunitari. Queste sostanze, inoltre, partecipano a vario titolo alla produzione di proteine ad attività antimicrobica e all'attività di cellule come linfociti, neutrofilo e macrofagi [10]. Numerosi studi dimostrano inoltre che gli acidi grassi della serie omega 3, che sono essenziali per l'organismo umano che non è in grado di sintetizzarli, sono inoltre i precursori di molte molecole, come le resolvine e le maresine, che accelerano la risoluzione dei processi infiammatori [11]. Anche alcuni fitocomposti (come i polifenoli) e il microbiota intestinale (e quindi anche i vari fattori che ne modulano la composizione e l'attività, come i probiotici ed i prebiotici) influenzano significativamente fasi specifiche dei processi di risposta immunitaria e dell'infiammazione.

Alimentazione e stile di vita: quale ruolo per l'integrazione?

Un'alimentazione completa e bilanciata deve garantire l'apporto di fonti alimentari adeguate di tutti i composti prima ricordati (essenzialmente, ma non solo, vitamine e minerali. Tabella 1).

Tuttavia, stili alimentari non equilibrati, sempre più diffusi, come si ricordava in una società prevalentemente sedentaria, comportano da una parte un eccesso di calorie e di macronutrienti e dall'altra l'esclusione, o comunque il consumo insufficiente, di specifici alimenti, o categorie di alimenti, che sono fonti importanti di micronutrienti e composti minori con significativi effetti di salute. Di conseguenza, una porzione sempre maggiore della popolazione generale è a rischio di non assumere in quantità adeguate tutte le sostanze dalle quali dipende il mantenimento del benessere nel tempo. Compreso, naturalmente, il

mantenimento della funzione del sistema immunitario: dal consumo di cereali integrali, frutta (fresca e oleaginosa), verdura, legumi, e cioè dei gruppi di alimenti che gran parte della popolazione nei Paesi economicamente più avanzati non assume in quantità adeguate, dipende l'apporto anche di vitamine e minerali coinvolti nella funzione immunitaria. Secondo i dati raccolti nella più recente indagine nazionale, dai vegetali deriva più del 70% della quota giornaliera di vitamina C, ma anche porzioni importanti di quella di vitamina A (60% circa del totale giornaliero), vitamina B₆ e ferro (più del 40%), zinco (un terzo circa del totale) (Sette 2013). Secondo l'analisi dei dati raccolti nell'ambito del Global Burden of Disease, nella regione europea della quale fa parte il nostro Paese è inadeguato per difetto anche il consumo di pesce, e quindi di acidi grassi omega-3 a lunga catena EPA e DHA (dei quali il pesce rappresenta la fonte di elezione) che numerose ricerche hanno dimostrato, come si ricordava, svolgere un ruolo anche nella funzione immunitaria.

Un altro aspetto da considerare è il cambiamento in atto nella nostra società anche in termini di redistribuzione demografica, con l'aumento della popolazione più matura e le relative criticità: con l'età, infatti, a un organismo complessivamente più fragile corrispondono spesso apporti nutrizionali inadeguati, soprattutto alla luce delle variazioni del fabbisogno per alcuni specifici nutrienti. I livelli di assunzione raccomandata per la vitamina B₆ e la vitamina D (che svolgono un ruolo anche nel mantenimento della funzione immunitaria), aumentano a partire dai 60 e 75 anni, secondo i LARN (Livelli di Assunzione di Riferimento di nutrienti e energia nella popolazione italiana, SINU 2014). I dati sullo stato della popolazione generale o di sottopopolazioni specifiche rivelano anche inadeguatezze o carenze in vari Paesi, soprattutto in via di sviluppo ma anche inclusi i paesi sviluppati, per le vitamine B₆, B₁₂ e per i folati, nonché per il ferro, lo zinco e il selenio [12-15].

In tutti i casi in cui l'alimentazione non è adeguata a garantire gli apporti utili di micronutrienti, prestare un'attenzione specifica alla loro introduzione mediante integrazioni mirate per mantenere la funzione del sistema immunitario rappresenta una strategia di immunoprotezione complementare al miglioramento degli stili di vita, per la quale esistono prove sufficienti sia sull'efficacia che sulla sicurezza dell'intervento.

I ruoli che vitamine e minerali svolgono per ottimizzare la funzione immunitaria sono stati ben descritti di recente a livello meccanicistico: si tratta, per la maggior parte di queste sostanze di ruoli pleiotropici, complessi ed interconnessi [16, 17].

Per quanto riguarda la cosiddetta immunità innata, e cioè non specificamente indirizzata verso agenti aggressivi specifici, le vitamine e i minerali prima ricordati funzionano collettivamente per supportare lo sviluppo e il mantenimento delle barriere fisiche di protezione dell'organismo (ad es.: muco), la produzione e l'attività di proteine ad effetto antimicrobico, la crescita, differenziazione e motilità/chemiotassi delle cellule dell'immunità innata, le attività fagocitiche e di distruzione di batteri e virus (per esempio mediante il *burst* ossidativo) da parte di neutrofili e macrofagi e la promozione del recupero nella fase post-infiammatoria (ad esempio, per produzione di citochine ad attività antinfiammatoria specifica). Gli stessi principi supportano tuttavia anche l'immunità adattativa, facilitando la differenziazione e la proliferazione dei linfociti, e quindi la produzione di anticorpi e la generazione delle cellule responsabili della memoria immunitaria.

Dalla presenza nella dieta di tutti i componenti coinvolti dipendono quindi le funzioni immunitarie la cui efficienza, d'altra parte, può essere compromessa da carenze, o anche semplicemente da una disponibilità non ottimale. Carenze nutrizionali importanti e protratte nel tempo possono infatti portare, a seconda del nutriente o dei nutrienti carenti, a una diminuzione del numero dei linfociti, una compromissione della fagocitosi e del *killing* microbico da parte delle cellule dell'immunità innata, una produzione alterata di citochine, fino a una risposta anticorpale ridotta e, in ultima analisi a manifestazioni cliniche di carenza immuno-correlate [17].

La possibilità e l'opportunità di prevedere integrazioni specifiche va quindi considerata con attenzione, specie in casi selezionati.

Vitamina D

La vitamina D è coinvolta nella regolazione di complesse funzioni del sistema immunitario (Figura 1). Facilita la differenziazione dei monociti in macrofagi e aumenta la loro capacità di uccidere i batteri, modula la produzione di citochine infiammatorie e facilita l'esposizione dell'antigene, importante per attivare la produzione di anticorpi specifici. Molte cellule immunitarie sono infatti dotate di recettori per la vitamina D che ne condizionano la funzione quando attivati. I metaboliti attivi della vitamina D sembrano inoltre regolare la produzione di proteine antimicrobiche specifiche che sopprimono/distruggono direttamente i patogeni, ed è quindi probabile che contribuiscano a ridurre la gravità delle infezioni, anche a livello polmonare [18, 19]. Sono inoltre in grado di aumentare l'espressione della catelicidina, un peptide antimicrobico, ritenuto essenziale per il sistema immunitario innato, in particolare per esempio nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis*.

Lo studio di specifici marcatori biochimici conferma che l'assunzione dietetica e la sintesi endogena di questa vitamina spesso non sono sufficienti. Una revisione sistematica che ha coinvolto 195 studi in 44 paesi ha riportato che il 37% degli studi ha riscontrato livelli ematici medi di 25-OH vitamina D (il principale metabolita attivo della vitamina D) inferiori a 50 nmol/L [20], e quindi a rischio di inadeguatezza [21]. Altri studi, sempre basati sui livelli di 25-OH vitamina D, indicano che l'inadeguatezza o la carenza di questa attività vitaminica sono molto frequenti anche in Europa e Cina [22-24]. La supplementazione con vitamina D, infatti, si sta diffondendo in molti paesi del mondo, dove è suggerita, raccomandata o addirittura obbligatoria [25].

Alla luce di questo complesso di dati è ben comprensibile l'osservazione che la carenza di vitamina D aumenta il rischio di infezioni. Studi osservazionali riportano un'associazione tra basse concentrazioni ematiche di 25-OH vitamina D e suscettibilità alle infezioni acute del tratto respiratorio [26, 27]. Coerentemente con questi risultati, diverse meta-analisi recenti hanno concluso che l'integrazione di vitamina D può ridurre il rischio di infezioni del tratto respiratorio sia nei bambini e sia negli adulti [28-33]. Nel 2017, Martineau e colleghi hanno eseguito una revisione sistematica e una meta-analisi di 25 studi clinici randomizzati di integrazione con vitamina D, condotti in doppio cieco e controllati con placebo, su quasi 11.000 soggetti, in relazione al rischio di incorrere in infezioni respiratorie acute (ARI). Gli autori hanno osservato una riduzione del 12% del rischio di incorrere almeno in una ARI tra

i soggetti che avevano assunto la vitamina D [28]; la riduzione era del 19% tra le persone che assumevano una dose giornaliera o settimanale di vitamina D, e raggiungeva il 25% tra coloro che avevano livelli basali di 25 (OH) D \geq 25 nmol/L (12 ng/mL) e addirittura il 70% per quelli con livelli basali <25 nmol/L. Un recente studio australiano effettuato su oltre 20.000 anziani (>60 anni) supplementati con vitamina D non ha per converso riportato differenze rispetto al placebo, sottolineando così l'eterogeneità dei risultati disponibili [34].

La vitamina D è stata recentemente studiata anche in relazione ai suoi possibili effetti sull'infezione da SARS-CoV-2. I risultati, pur di evidente interesse, sono allo stato attuale di interpretazione assai complessa, e vanno considerati non conclusivi.

Da un lato l'osservazione che la malattia tende a diffondersi soprattutto in inverno, quando i livelli della vitamina D sono più bassi, e l'infettività decrescente dal nord al sud del mondo [35], sostengono, seppure indirettamente, un possibile ruolo favorevole della vitamina D; un'ipotesi confermata dai risultati di un recente studio prospettico condotto sulla popolazione della Biobank UK, che ha osservato che l'uso abituale di supplementi di vitamina D era associato ad una riduzione di circa un terzo del rischio di infezione da SARS-CoV-2 [36], nonché da osservazioni precedenti [37]. I livelli plasmatici della vitamina D, nello studio Biobank, non correlavano tuttavia in modo lineare con il rischio, ed alcuni dei dati raccolti suggerivano che l'associazione tra livelli di vitamina D e il rischio di infezione da SARS-CoV-2 potesse essere di natura non causale. Analogamente, in un altro studio, i livelli di vitamina D risultavano più bassi tra soggetti ricoverati in ospedale per un'infezione da SARS-CoV-2 che nella popolazione generale, ma i livelli stessi non correlavano con la gravità della patologia [38]. Una correlazione più diretta con la prognosi si osservava invece in uno studio inglese [39] ed in uno italiano, che riaffermava l'elevata prevalenza di bassi livelli della vitamina D nel sangue tra i soggetti ricoverati per COVID-19 [40].

La raccolta di ulteriori informazioni sull'argomento è quindi di estrema importanza prima di diffondere raccomandazioni specifiche alla popolazione generale [41]. Il possibile ruolo terapeutico della vitamina D nella gestione dei pazienti con patologie gravi da SARS-CoV-2, pure oggetto di indagini approfondite, che hanno sortito risultati contraddittori, esula invece dall'obiettivo di questo documento.

Vitamina C

Anche la vitamina C influisce su diversi aspetti dell'immunità, tra cui il supporto alla funzione di barriera epiteliale, alla crescita e alla funzionalità delle cellule responsabili dell'immunità sia innata che adattiva, alla migrazione dei globuli bianchi verso i siti di infezione, alla fagocitosi e al *killing* microbico, alla produzione di anticorpi [16]. Le persone carenti di vitamina C sono infatti particolarmente suscettibili a infezioni respiratorie anche gravi [16, 42]. Una recente meta-analisi, a conferma indiretta di ciò, ha riportato una riduzione del rischio di polmonite con l'integrazione di vitamina C, in particolare negli individui con bassi apporti dietetici [43]. Esistono anche evidenze che l'integrazione di vitamina C riduce la durata e la gravità delle infezioni del tratto respiratorio superiore, come il comune raffreddore, e riduce significativamente il rischio di infezioni se somministrata profilatticamente a persone sotto stress fisico [43, 44].

I livelli plasmatici di vitamina C che descrivono una condizione di inadeguata disponibilità di questa vitamina sono ormai ben caratterizzati [45]. L'evidenza indica che l'insufficienza o la carenza di vitamina C è comune nei paesi a basso e medio reddito (per esempio, Messico, Brasile, India) e non rara nemmeno nei paesi ad alto reddito (per esempio, Stati Uniti, Singapore, Nuova Zelanda), in particolare in sottopopolazioni a rischio [12, 46-49].

Vitamina B₆

L'importanza di un'adeguata disponibilità di vitamina B₆ per una corretta funzione immunitaria, in particolare l'immunità cellulo-mediata, e in misura minore, umorale, è stata dimostrata nell'animale già negli anni '50 [50]. I linfociti isolati da persone con carenza di vitamina B₆ mostrano una ridotta proliferazione, una ridotta produzione di interleuchina-2 in risposta ai mitogeni e una ridotta produzione di anticorpi in risposta alle procedure di immunizzazione [51]. L'apporto nutrizionale necessario, d'altra parte, si ottiene facilmente nell'ambito di una dieta bilanciata [52].

Vitamina E

Anche la vitamina E svolge effetti articolati sulla funzione immunitaria. Il declino dell'attività delle cellule T legato all'età è per esempio rallentato da questa vitamina [53]. In uno studio clinico, l'integrazione di soggetti anziani con vitamina E ha migliorato l'attività delle cellule *natural killer*, la chemiotassi e la fagocitosi dei neutrofili e la proliferazione dei linfociti indotta da stimoli mitogeni [54]. In un secondo studio, l'integrazione di vitamina E ha migliorato l'immunità mediata dai linfociti T, valutata dall'aumentata produzione di anticorpi contro il virus dell'epatite B e contro il vaccino antitetanico [55].

I risultati clinici, coerentemente con queste premesse, conferirebbero un ruolo della vitamina E nelle infezioni del tratto respiratorio. In uno studio controllato randomizzato su 617 soggetti istituzionalizzati, l'integrazione giornaliera per un anno con 200 UI giornaliere di vitamina E ha ridotto il rischio di infezioni del tratto respiratorio superiore, anche se non del tratto respiratorio inferiore [56]. Una recente revisione sistematica che ha coinvolto 132 studi relativi all'attività della vitamina E nell'organismo, valutata in base ai livelli sierici di alfa-tocoferolo ha d'altra parte indicato che il 13% dei valori riscontrati era al di sotto della soglia di carenza (12 mmol/L). È stata rilevata una carenza diffusa soprattutto nelle Americhe, nella regione Asia-Pacifico, in Europa, nel Medio Oriente e in Africa [57].

Contrariamente alle altre vitamine precedentemente citate, il contributo della vitamina E al mantenimento di un normale livello della funzione immunitaria non è riconosciuto da un claim EFSA. Claim di analogo significato sono invece riconosciuti alla vitamina B12, alla vitamina A ed ai folati.

Zinco

Una carenza anche solo marginale di zinco può avere un impatto sfavorevole sui processi dell'immunità. La carenza di zinco provoca una ridotta formazione, attivazione e

maturazione dei linfociti, disturba la comunicazione intercellulare tramite le citochine e indebolisce le difese innate dell'ospite [58, 59]. I bambini con carenza di zinco sono in particolare soggetti ad un aumento della morbilità per sindromi diarroiche e respiratorie [60, 61]. Un'adeguata assunzione di zinco è essenziale in particolare per il normale sviluppo e funzione delle cellule che lo mediano, sia innate (neutrofili, macrofagi e cellule *natural killer*) che adattive (linfociti B e linfociti T) [59]. Poiché i patogeni richiedono anche zinco per proliferare, un meccanismo di difesa antimicrobica ben consolidato nel corpo sequestra d'altra parte lo zinco libero [62].

Ferro

L'associazione tra l'apporto dietetico di ferro e la funzione del sistema immunitario è stata riconosciuta da EFSA nel 2009, sulla base dei risultati di studi perlopiù condotti su modelli sperimentali animali e cellulari. Più precisamente, i dati disponibili dimostrano come la carenza di ferro sia in grado di influenzare in senso sfavorevole la risposta immunitaria mediata da cellule (con compromissione della funzione dei neutrofili, riduzione del numero di cellule T, B e NK, deficit della risposta proliferativa indotta da linfociti T, riduzione di IgA secretoria, riduzione dei livelli di complemento C3 e C4 e inibizione dell'attività di IFN- γ). Queste osservazioni sono state in parte confermate nell'uomo, nel quale è stato rilevato come la carenza di ferro possa, per esempio, alterare l'equilibrio tra citochine antinfiammatorie e pro infiammatorie o diminuire il numero di cellule T-helper e T citotossiche, (FAO/WHO, 2004; EFSA 2006).

Più recentemente EFSA ha riconosciuto il ruolo del ferro anche nel sistema immunitario dei bambini, stabilendo l'esistenza di una associazione di tipo causa-effetto tra l'apporto nutrizionale del minerale e il contributo alla normale funzione del sistema immunitario stesso anche fino ai 3 anni di età.

Selenio

I dati provenienti da modelli animali e i risultati di vari studi epidemiologici indicano che la carenza di selenio, specie se combinata con quella di vitamina E, può portare a un aumento delle mutazioni genetiche e della virulenza di alcuni virus, tra i quali coxsackie, poliovirus e virus dell'influenza murina [63, 64]. In uno studio in doppio cieco controllato contro placebo, un aumento dell'assunzione di selenio da parte di soggetti altrimenti sani, ma con livelli relativamente bassi delle concentrazioni plasmatiche del selenio stesso, ha significativamente migliorato l'immunità cellulare. I soggetti che avevano ricevuto selenio hanno eliminato più rapidamente il virus attenuato di un vaccino orale contro la poliomielite; l'analisi della sequenza del genoma virale ha mostrato un numero inferiore di mutazioni rispetto a quello rilevato tra i soggetti che avevano ricevuto il placebo [65]. Questi dati suggeriscono che uno stato nutritivo non ottimale del selenio nella popolazione potrebbe portare alla comparsa di ceppi più patogeni di malattie virali, aumentando così i rischi associati a queste malattie.

È tuttavia essenziale approfondire ulteriormente questi temi, considerando anche la forma chimica specifica del selenio utilizzato, perché altri dati suggeriscono invece effetti avversi della supplementazione con questa sostanza per potenziare il vaccino anti-influenzale [66].

Un effetto favorevole sul mantenimento della funzione immunitaria è riconosciuto da EFSA anche al rame.

L'infiammazione: una tipica arma a doppio taglio

Come più volte ricordato, l'infiammazione è uno dei meccanismi chiave della risposta immunitaria. È un meccanismo complesso, e solo in parte compreso, basato nella fase iniziale sull'intervento di una varietà di mediatori pro-infiammatori, prodotti da diversi tipi di cellule, con conseguente afflusso, nella sede dell'infiammazione, di liquidi e di cellule immunitarie che producono una varietà di mediatori; questi fenomeni (che possono altrimenti avere effetti distruttivi sui tessuti e comunque cronicizzarsi) si attenuano, successivamente, per l'intervento di sostanze ad azione antinfiammatoria; l'intervento di queste ultime è inoltre importante per riparare, quando necessario, le lesioni infiammatorie e degenerative che compaiono nell'organismo a seguito dell'infezione, ripristinando l'omeostasi dei processi metabolici e del sistema immunitario stesso [67].

Gli acidi grassi omega-3 a lunga catena, l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), presenti nel sito dell'infiammazione giocano un ruolo essenziale al proposito, grazie alla loro conversione enzimatica in sostanze ad azione antinfiammatoria note come resolvine, protectine e maresine. Dall'altra parte, un'indagine globale sui livelli di EPA + DHA nel sangue, basata su ben 298 studi, ha rilevato una situazione di livelli "bassi" o "molto bassi" (associati ad un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare) di EPA + DHA, nella maggior parte dei paesi valutati [17]. Nel complesso, questi dati suggeriscono che le inadeguatezze o le carenze di micronutrienti e omega-3 sono diffuse in tutto il mondo.

Queste molecole, insieme ad altre, orchestrano la risoluzione dell'infiammazione e facilitano la guarigione completa dei tessuti infiammati [68, 69]. Le carenze nutrizionali in questi acidi grassi essenziali possono quindi provocare una risoluzione ritardata o sub-ottimale dell'infiammazione [69].

Questi fenomeni potrebbero essere particolarmente rilevanti nel contesto delle patologie da SARS-CoV-2, che si manifestano nei casi più gravi come una reazione infiammatoria incontrollata, la cosiddetta tempesta citochinica [70, 71].

Nel loro complesso, questi risultati suggeriscono un ruolo importante per EPA e DHA nel migliorare l'infiammazione e il danno polmonare, probabilmente tramite la loro conversione nelle sostanze ad azione antinfiammatoria prima ricordate.

Derivati vegetali (i botanicals)

Il dibattito sull'impiego di principi di origine botanica (cosiddetti *botanicals*) come adiuvanti per migliorare lo stato di benessere delle persone, nel contesto del COVID-19, è tuttora aperto [72].

I *botanicals*, o estratti e preparati vegetali, così come altri nutraceutici, ricadono nella categoria di *nutrienti non-essenziali*, per i quali è spesso complesso documentare sperimentalmente attività biologiche nell'uomo [73]. Tuttavia, le reazioni ormetiche (di difesa) che molti di loro svolgono possono limitare l'eccesso di risposta allo stimolo infiammatorio e di conseguenza modulare le difese dell'organismo, fondamentali per contrastarne le conseguenze patologiche. Ne è la dimostrazione l'effetto fisiologico, di mantenimento delle naturali difese dell'organismo, riconosciuto a 75 estratti vegetali presenti nell'Allegato 1 al decreto ministeriale 10 agosto 2018, compresi la papaya (*Carica papaya* L, fructus), la chinacea (*Angustifolia*, *Pallida*, *Purpurea*), la radice di eleuterococco (*Eleutherococcus Senticosus*), radice e corteccia di guava brasiliana (*Psidium guineense*), il sambuco (*Sambucus nigra*).

I polifenoli

Spesso, ma non del tutto correttamente, definiti antiossidanti, i polifenoli sono prodotti del metabolismo secondario delle piante. L'uomo si è co-evoluto con questi composti che, nell'organismo, attivano le vie di segnale associate allo stress cellulare, in particolare quelle mediate dal fattore di trascrizione *nrf2* [5, 74]. Così facendo stimolano la produzione di antiossidanti endogeni come il glutatione. Svolgono inoltre azioni complesse (tra le quali certamente anche un'azione anti-infiammatoria) che possono contribuire a spiegare perché una dieta ricca di vegetali sia associata a un migliore stato di salute nel tempo, e secondo alcuni studi ad una maggiore longevità. Un aspetto importante dell'attività dei polifenoli è quello di limitare il cosiddetto eccesso di risposta: in altre parole i polifenoli ripristinano la normale omeostasi cellulare, limitando il danno infiammatorio descritto sopra.

Alcuni polifenoli sono studiati anche nella possibile prevenzione e nel controllo dell'infezione da SARS-CoV-2 [75], ma, ad oggi, la letteratura scientifica si limita essenzialmente alla pubblicazione di lavori teorici che vanno considerati, in assenza di studi clinici controllati, come ipotesi da approfondire.

La curcumina, il composto polifenolico più abbondante tra i curcuminoidi presenti nella *Curcuma longa*, una pianta usata come spezia e come medicinale nei paesi asiatici, ha per esempio proprietà antinfiammatorie dimostrate da molti studi [76]. Recenti revisioni critiche hanno suggerito che la curcumina contribuisce a promuovere l'omeostasi tra l'infiammazione e la sua regolazione da feedback negativo [5], e può spiegare la modulazione della risposta immunitaria mediata attraverso la regolazione della trascrizione delle citochine infiammatorie [77]. Questa ipotesi è supportata da meta-analisi di studi randomizzati controllati che suggeriscono un effetto significativo della curcumina nell'abbassare i livelli di citochine infiammatorie circolanti, un effetto più evidente nei pazienti con gradi più alti di infiammazione sistemica [78].

Dati preliminari interessanti, ma da confermare, sono stati pubblicati anche per la quercetina.

Tra gli altri *botanicals* studiati va ricordata la liquirizia e, in particolare il suo componente più noto, la glicirrizina, la cui attività anti-infiammatoria (*cortisone-like*) è ben documentata. La glicirrizina si lega al recettore ACE₂, limitando così potenzialmente l'accesso del virus

SARS-CoV-2 nell'organismo, e sarebbe inoltre in grado di bloccare la replicazione di vari virus [79-83].

Infine, va ricordata l'echinacea, originaria del Nord America ed usata dai nativi americani nella loro medicina tradizionale. Secondo la maggior parte dei dati disponibili, l'assunzione di echinacea sarebbe in grado di modulare favorevolmente il sistema immunitario, anche se i suoi effetti nei riguardi di patologie comuni, come l'influenza ed il raffreddore, sono incerti [84] [85]. Studi in vitro suggerirebbero che l'azione dell'echinacea sulle cellule immunitarie dipenderebbe anche dal tipo e dalla quantità di batteri reperibili all'interno della pianta, che correlerebbe a sua volta con la composizione del terreno in cui l'echinacea stessa è stata coltivata [86]. Altri ricercatori fanno invece riferimento alla vitamina C contenuta nella pianta.

L'uso orale a breve termine dell'echinacea è con ogni probabilità sicuro; il suo impiego durante la gravidanza o l'allattamento andrebbe invece considerato con cautela. L'echinacea è inoltre in genere ben tollerata, anche se sono state descritte, durante il suo impiego, eruzioni cutanee che potrebbero essere su base allergica [87].

Va in conclusione ricordato che a tutt'oggi non sono disponibili studi randomizzati ben condotti relativi all'uso di composti di origine botanica nella prevenzione delle infezioni virali, e questi temi, come peraltro praticamente tutti gli altri esaminati, necessitano quindi di ulteriori approfondimenti di carattere scientifico e di studi dell'uomo condotti secondo metodologie rigorose.

Lattoferrina

La lattoferrina è una proteina che si trova nel latte della maggior parte di mammiferi. Il latte umano, ad esempio, ne contiene da 1 a 3 mg/mL; il colostro ne ha una concentrazione quasi doppia. Ad oggi la lattoferrina è stata studiata soprattutto per il suo potenziale ruolo preventivo nei confronti della sindrome metabolica, alla luce del fatto che (somministrata in una formulazione che la protegge dagli enzimi intestinali) sembra ridurre la massa grassa viscerale [88]. La lattoferrina è stata anche proposta come antivirale, date le sue proprietà chelanti il ferro [89, 90], ma gli studi svolti finora non hanno confermato in modo chiaro queste attività *in vivo*; una risposta conclusiva sull'utilità di supplementare con lattoferrina individui sani a scopo preventivo non è ancora disponibile [91].

Disbiosi intestinale e immunità

Un microbiota sano contribuisce al mantenimento in efficienza del sistema immunitario, e secondo le più recenti evidenze la somministrazione di probiotici apporta probabilmente benefici per la salute riducendo le infezioni virali respiratorie, tra cui quelle da virus respiratorio sinciziale e da virus dell'influenza A.

Una meta-analisi di 52 studi randomizzati controllati condotti nell'uomo ha identificato probiotici efficaci contro infezioni acute del tratto respiratorio, diarrea associata ad antibiotici, diarrea infettiva acuta, coliche infantili ed enterocolite necrotizzante [92]. La precisa

definizione dei meccanismi d'azione coinvolti è uno dei campi aperti nella ricerca sul possibile effetto dei probiotici in ambito anti-virale. Probabilmente, il loro ruolo principale è quello di creare un "effetto barriera", proteggendo la mucosa intestinale dai patogeni (tossine, virus o microbi). È anche stata ipotizzata, per alcuni ceppi, un'azione anti-infiammatoria [93], ma i meccanismi biochimici alla base di queste attività non sono chiari (anche se potrebbe essere coinvolta la sintesi di acidi grassi a corta catena, o SCFA).

Molte infezioni virali sembrano in effetti associate alla disbiosi intestinale. Pertanto, il ruolo di interventi a base di probiotici sta assumendo una possibile rilevanza anche nei confronti del rischio di contrarre queste patologie. Quali potrebbero essere le specie batteriche (da sole o in combinazione) potenzialmente più efficaci per prevenire le infezioni virali, in che modo il microbiota intestinale dell'ospite umano risponda alle nuove comunità batteriche (introdotte tramite supplementi) per affrontare le infezioni virali, rimangono tuttavia aspetti da chiarire mediante progetti di ricerca mirati. Alcuni probiotici potrebbero comunque rafforzare la risposta immunitaria, sebbene sia ancora necessaria una conferma definitiva da studi condotti sull'uomo [94, 95].

Oltre ai probiotici, anche i prebiotici sono di pari importanza nel modulare il microbiota intestinale e, quindi, i suoi potenziali ruoli immuno-modulatori [96]. Si deve, infatti, ricordare che i prebiotici (fibre, frutto-oligo-saccaridi, inulina, ecc.) sono "substrati" che vengono selettivamente utilizzati da microrganismi ospiti, dando un beneficio per la salute [97]. È quindi importante sottolineare l'importanza di un loro apporto, dietetico o supplementare, anche in concomitanza con l'assunzione di probiotici (Figura 2).

Tutti questi aspetti possono essere particolarmente rilevanti nell'attuale pandemia, visto che dati recenti indicano che dal 2 al 10% dei pazienti cinesi con SARS-CoV-2 hanno manifestato sintomi gastrointestinali all'inizio dell'infezione [98]. I ceppi probiotici dei generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* possono intrappolare il virus a livello intestinale e interferire con il legame del virus ai recettori della cellula ospite, riducendo la possibilità che il virus entri nell'organismo [99].

Restano tuttavia incertezze sull'opportunità di assumere probiotici a scopo preventivo, vista la scarsità di studi clinici randomizzati. È in ogni caso da sottolineare che qualche ricerca focalizzata o epidemiologica suggerisce che il consumo di probiotici possa potenziare l'effetto immunizzante della vaccinazione [100].

Tuttavia le ricerche in questo campo stanno avanzando rapidamente e in un futuro non troppo lontano si potranno probabilmente individuare i ceppi batterici più adatti per intervenire in maniera appropriata a livello individuale.

Conclusioni

Gli interventi di salute pubblica, come il distanziamento, l'impiego di barriere protettive e le misure igieniche generali, sono di grande importanza nel limitare la diffusione e l'impatto delle infezioni, anche da virus respiratori acuti. Solo una vaccinazione efficace e tempestiva, d'altra parte, può svolgere un ruolo risolutivo in queste situazioni.

L'attuale pandemia da SARS-CoV-2 e le gravi conseguenze del COVID-19 in termini di morbilità e mortalità per infezioni respiratorie in generale, sottolineano tuttavia la esigenza di affrontare questi temi in modo articolato e globale, con un'attenzione maggiore agli interventi che, ottimizzando la funzione immunitaria, possono ridurre la probabilità di comparsa. L'adozione di strategie sicure ed economiche per supportare il sistema immunitario e proteggere ulteriormente gli individui e le popolazioni può avere, in questo contesto, un ruolo importante.

L'assunzione bilanciata e completa di nutrienti, nonché di sostanze ad effetto fisiologico come probiotici, prebiotici ed alcuni botanicals, può promuovere una funzione immunitaria ottimale, aiutare a controllare l'impatto delle infezioni e potrebbe contribuire a limitare gli effetti patogeni di nuovi ceppi virali. L'integrazione con micronutrienti e composti specifici, come vitamine, minerali, gli acidi grassi omega-3, rappresenta dall'altra parte un modo sicuro, efficace e a costo contenuto, nell'ambito dei limiti di sicurezza fissati dall'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), per compensare eventuali carenze nutrizionali e supportare la funzione immunitaria ottimale, riducendo quindi il rischio e le conseguenze delle infezioni [6].

In conclusione va ancora ricordato che sebbene gli interventi di natura dietetica, o che prevedono integrazioni di varia natura, mostrino di possedere, in alcuni casi, i presupposti adeguati a svolgere effetti interessanti nei confronti del SARS-CoV-2, è necessario raccogliere dati da studi di intervento controllati, condotti in maniera rigorosa, per evitare di diffondere nella popolazione attese miracolistiche, e di aumentare, in questi tempi già complessi, la confusione tra il pubblico.

Milano, 17 marzo 2021

Dott. Andrea Poli
Presidente NFI . Nutrition Foundation of Italy

Bibliografia

- [1] F. Galli, G. Reglero, D. Bartolini, F. Visioli, Better prepare for the next one. Lifestyle lessons from the COVID-19 pandemic, *PharmaNutrition* 12 (2020) 100193.
- [2] M. Drozd, M. Pujades-Rodriguez, P.J. Lillie, S. Straw, A.W. Morgan, M.T. Kearney, K.K. Witte, R.M. Cubbon, Non-communicable disease, sociodemographic factors, and risk of death from infection: a UK Biobank observational cohort study, *Lancet Infect Dis* (2021).
- [3] J. Wise, Covid-19: Highest death rates seen in countries with most overweight populations, *BMJ* 372 (2021) n623.
- [4] T.O. Filgueira, A. Castoldi, L.E.R. Santos, G.J. de Amorim, M.S. de Sousa Fernandes, W. Anastacio, E.Z. Campos, T.M. Santos, F.O. Souto, The Relevance of a Physical Active Lifestyle and Physical Fitness on Immune Defense: Mitigating Disease Burden, With Focus on COVID-19 Consequences, *Front Immunol* 12 (2021) 587146.
- [5] F. Ursini, M. Maiorino, H.J. Forman, Redox homeostasis: The Golden Mean of healthy living, *Redox Biol* 8 (2016) 205-15.
- [6] P.C. Calder, A.C. Carr, A.F. Gombart, M. Eggersdorfer, Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections, *Nutrients* 12(4) (2020).
- [7] A. Blas, A. Garrido, O. Unver, B. Willaarts, A comparison of the Mediterranean diet and current food consumption patterns in Spain from a nutritional and water perspective, *Sci Total Environ* 664 (2019) 1020-1029.
- [8] G. Grosso, S. Marventano, G. Giorgianni, T. Raciti, F. Galvano, A. Mistretta, Mediterranean diet adherence rates in Sicily, southern Italy, *Public Health Nutr* 17(9) (2014) 2001-9.
- [9] R.A. Stewart, L. Wallentin, J. Benatar, N. Danchin, E. Hagstrom, C. Held, S. Husted, E. Lonn, A. Stebbins, K. Chiswell, O. Vedin, D. Watson, H.D. White, S. Investigators, Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease, *Eur Heart J* 37(25) (2016) 1993-2001.
- [10] J. Arruda de Souza Monnerat, P. Ribeiro de Souza, L. Monteiro da Fonseca Cardoso, J. Dario Mattos, G. de Souza Rocha, R. Frauches Medeiros, Micronutrients and bioactive compounds in the immunological pathways related to SARS-CoV-2 (adults and elderly), *Eur J Nutr* 60(2) (2021) 559-579.
- [11] Y. Kwon, Immuno-Resolving Ability of Resolvins, Protectins, and Maresins Derived from Omega-3 Fatty Acids in Metabolic Syndrome, *Mol Nutr Food Res* 64(4) (2020) e1900824.
- [12] O.P. Garcia, D. Ronquillo, C. Caamano Mdel, M. Camacho, K.Z. Long, J.L. Rosado, Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a cross-sectional study, *Nutr Metab (Lond)* 9(1) (2012) 59.
- [13] S. Villalpando, I. Montalvo-Velarde, N. Zambrano, A. Garcia-Guerra, C.I. Ramirez-Silva, T. Shamah-Levy, J.A. Rivera, Vitamins A, and C and folate status in Mexican children under 12 years and women 12-49 years: a probabilistic national survey, *Salud Publica Mex* 45 Suppl 4 (2003) S508-19.
- [14] K. Hughes, C.N. Ong, Vitamins, selenium, iron, and coronary heart disease risk in Indians, Malays, and Chinese in Singapore, *J Epidemiol Community Health* 52(3) (1998) 181-5.

- [15] J.K. Bird, R.A. Murphy, E.D. Ciappio, M.I. McBurney, Risk of Deficiency in Multiple Concurrent Micronutrients in Children and Adults in the United States, *Nutrients* 9(7) (2017).
- [16] A.C. Carr, S. Maggini, Vitamin C and Immune Function, *Nutrients* 9(11) (2017).
- [17] A.F. Gombart, A. Pierre, S. Maggini, A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection, *Nutrients* 12(1) (2020).
- [18] A.F. Gombart, The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection, *Future Microbiol* 4(9) (2009) 1151-65.
- [19] C.L. Greiller, A.R. Martineau, Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D, *Nutrients* 7(6) (2015) 4240-70.
- [20] J. Hilger, A. Friedel, R. Herr, T. Rausch, F. Roos, D.A. Wahl, D.D. Pierroz, P. Weber, K. Hoffmann, A systematic review of vitamin D status in populations worldwide, *Br J Nutr* 111(1) (2014) 23-45.
- [21] The US Centers for Disease Control and Prevention, Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population, CDC, Atlanta, GA, USA, 2012.
- [22] K.D. Cashman, K.G. Dowling, Z. Skrabakova, M. Gonzalez-Gross, J. Valtuena, S. De Henauw, L. Moreno, C.T. Damsgaard, K.F. Michaelsen, C. Molgaard, R. Jorde, G. Grimnes, G. Moschonis, C. Mavrogianni, Y. Manios, M. Thamm, G.B. Mensink, M. Rabenberg, M.A. Busch, L. Cox, S. Meadows, G. Goldberg, A. Prentice, J.M. Dekker, G. Nijpels, S. Pilz, K.M. Swart, N.M. van Schoor, P. Lips, G. Eiriksdottir, V. Gudnason, M.F. Cotch, S. Koskinen, C. Lamberg-Allardt, R.A. Durazo-Arvizu, C.T. Sempos, M. Kiely, Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?, *Am J Clin Nutr* 103(4) (2016) 1033-44.
- [23] Y. Hu, J. Chen, R. Wang, M. Li, C. Yun, W. Li, Y. Yang, J. Piao, X. Yang, L. Yang, Vitamin D Nutritional Status and its Related Factors for Chinese Children and Adolescents in 2010-2012, *Nutrients* 9(9) (2017).
- [24] C. Yun, J. Chen, Y. He, D. Mao, R. Wang, Y. Zhang, C. Yang, J. Piao, X. Yang, Vitamin D deficiency prevalence and risk factors among pregnant Chinese women, *Public Health Nutr* 20(10) (2017) 1746-1754.
- [25] S.T. Itkonen, M. Erkkola, C.J.E. Lamberg-Allardt, Vitamin D Fortification of Fluid Milk Products and Their Contribution to Vitamin D Intake and Vitamin D Status in Observational Studies-A Review, *Nutrients* 10(8) (2018).
- [26] J.J. Cannell, R. Vieth, J.C. Umhau, M.F. Holick, W.B. Grant, S. Madronich, C.F. Garland, E. Giovannucci, Epidemic influenza and vitamin D, *Epidemiol Infect* 134(6) (2006) 1129-40.
- [27] D.A. Jolliffe, C.J. Griffiths, A.R. Martineau, Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies, *J Steroid Biochem Mol Biol* 136 (2013) 321-9.
- [28] A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, R.L. Hooper, L. Greenberg, J.F. Aloia, P. Bergman, G. Dubnov-Raz, S. Esposito, D. Ganmaa, A.A. Ginde, E.C. Goodall, C.C. Grant, C.J. Griffiths, W. Janssens, I. Laaksi, S. Manaseki-Holland, D. Mauger, D.R. Murdoch, R. Neale, J.R. Rees, S. Simpson, Jr., I. Stelmach, G.T. Kumar, M. Urashima, C.A. Camargo, Jr., Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data, *BMJ* 356 (2017) i6583.

- [29] P. Autier, P. Mullie, A. Macacu, M. Dragomir, M. Boniol, K. Coppens, C. Pizot, M. Boniol, Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials, *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(12) (2017) 986-1004.
- [30] A.R. Martineau, D.A. Jolliffe, L. Greenberg, J.F. Aloia, P. Bergman, G. Dubnov-Raz, S. Esposito, D. Ganmaa, A.A. Ginde, E.C. Goodall, C.C. Grant, W. Janssens, M.E. Jensen, C.P. Kerley, I. Laaksi, S. Manaseki-Holland, D. Mauger, D.R. Murdoch, R. Neale, J.R. Rees, S. Simpson, I. Stelmach, G. Trilok Kumar, M. Urashima, C.A. Camargo, C.J. Griffiths, R.L. Hooper, Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis, *Health Technol Assess* 23(2) (2019) 1-44.
- [31] L. Rejnmark, L.S. Bislev, K.D. Cashman, G. Eiriksdottir, M. Gaksch, M. Grubler, G. Grimnes, V. Gudnason, P. Lips, S. Pilz, N.M. van Schoor, M. Kiely, R. Jorde, Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data, *PLoS One* 12(7) (2017) e0180512.
- [32] P. Bergman, A.U. Lindh, L. Bjorkhem-Bergman, J.D. Lindh, Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *PLoS One* 8(6) (2013) e65835.
- [33] J. Charan, J.P. Goyal, D. Saxena, P. Yadav, Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis, *J Pharmacol Pharmacother* 3(4) (2012) 300-3.
- [34] H. Pham, M. Waterhouse, C. Baxter, B. Duarte Romero, D.S.A. McLeod, B.K. Armstrong, P.R. Ebeling, D.R. English, G. Hartel, M.G. Kimlin, A.R. Martineau, R. O'Connell, J.C. van der Pols, A.J. Venn, P.M. Webb, D.C. Whiteman, R.E. Neale, The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial, *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(2) (2021) 69-81.
- [35] G.E. Carpagnano, V. Di Lecce, V.N. Quaranta, A. Zito, E. Buonamico, E. Capozza, A. Palumbo, G. Di Gioia, V.N. Valerio, O. Resta, Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19, *J Endocrinol Invest* (2020).
- [36] H. Ma, T. Zhou, Y. Heianza, L. Qi, Habitual use of vitamin D supplements and risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a prospective study in UK Biobank, *Am J Clin Nutr* (2021).
- [37] E. Merzon, D. Tworowski, A. Gorohovski, S. Vinker, A. Golan Cohen, I. Green, M. Frenkel-Morgenstern, Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study, *FEBS J* 287(17) (2020) 3693-3702.
- [38] J.L. Hernandez, D. Nan, M. Fernandez-Ayala, M. Garcia-Unzueta, M.A. Hernandez-Hernandez, M. Lopez-Hoyos, P. Munoz-Cacho, J.M. Olmos, M. Gutierrez-Cuadra, J.J. Ruiz-Cubillan, J. Crespo, V.M. Martinez-Taboada, Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection, *J Clin Endocrinol Metab* (2020).
- [39] G. Panagiotou, S.A. Tee, Y. Ihsan, W. Athar, G. Marchitelli, D. Kelly, C.S. Boot, N. Stock, J. Macfarlane, A.R. Martineau, G.P. Burns, R. Quinton, Original publication: Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity, *Clin Endocrinol (Oxf)* 93(5) (2020) 629-630.
- [40] M. Infante, A. Buoso, M. Pieri, S. Lupisella, M. Nuccetelli, S. Bernardini, A. Fabbri, M. Iannetta, M. Andreoni, V. Colizzi, M. Morello, Low Vitamin D Status at Admission as a Risk

Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study, *J Am Coll Nutr* (2021) 1-16.

[41] M. Cutolo, S. Paolino, V. Smith, Evidences for a protective role of vitamin D in COVID-19, *RMD Open* 6(3) (2020).

[42] A. Dushianthan, R. Cusack, V.A. Burgess, M.P. Grocott, P.C. Calder, Immunonutrition for acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults, *Cochrane Database Syst Rev* 1 (2019) CD012041.

[43] H. Hemila, P. Louhiala, Vitamin C for preventing and treating pneumonia, *Cochrane Database Syst Rev* (8) (2013) CD005532.

[44] H. Hemila, E. Chalker, Vitamin C for preventing and treating the common cold, *Cochrane Database Syst Rev* (1) (2013) CD000980.

[45] J. Lykkesfeldt, H.E. Poulsen, Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials, *Br J Nutr* 103(9) (2010) 1251-9.

[46] A. Madruga de Oliveira, P.H. Rondo, S.S. Mastroeni, J.M. Oliveira, Plasma concentrations of ascorbic acid in parturients from a hospital in Southeast Brazil, *Clin Nutr* 27(2) (2008) 228-32.

[47] R.D. Ravindran, P. Vashist, S.K. Gupta, I.S. Young, G. Maraini, M. Camparini, R. Jayanthi, N. John, K.E. Fitzpatrick, U. Chakravarthy, T.D. Ravilla, A.E. Fletcher, Prevalence and risk factors for vitamin C deficiency in north and south India: a two centre population based study in people aged 60 years and over, *PLoS One* 6(12) (2011) e28588.

[48] R.L. Schleicher, M.D. Carroll, E.S. Ford, D.A. Lacher, Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), *Am J Clin Nutr* 90(5) (2009) 1252-63.

[49] K. Hughes, A.L. New, B.L. Lee, C.N. Ong, Plasma vitamins A, C and E in the general population of Singapore, 1993 to 1995, *Ann Acad Med Singap* 27(2) (1998) 149-53.

[50] R.K. Chandra, L. Sudhakaran, Regulation of immune responses by vitamin B6, *Ann N Y Acad Sci* 585 (1990) 404-23.

[51] E.S. Wintergerst, S. Maggini, D.H. Hornig, Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function, *Ann Nutr Metab* 51(4) (2007) 301-23.

[52] The EFSA NDA Panel, Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B6 and protein and glycogen metabolism (ID 65, 70, 71), function of the nervous system (ID 66), red blood cell formation (ID 67, 72, 186), function of the immune system (ID 68), regulation of hormonal activity (ID 69) and mental performance (ID 185) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006, *EFSA J* 7 (2009) 1225.

[53] D. Wu, S.N. Meydani, Age-associated changes in immune function: impact of vitamin E intervention and the underlying mechanisms, *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 14(4) (2014) 283-9.

[54] M. De la Fuente, A. Hernanz, N. Guayerbas, V.M. Victor, F. Arnalich, Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women, *Free Radic Res* 42(3) (2008) 272-80.

[55] S.N. Meydani, M. Meydani, J.B. Blumberg, L.S. Leka, G. Siber, R. Loszewski, C. Thompson, M.C. Pedrosa, R.D. Diamond, B.D. Stollar, Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial, *JAMA* 277(17) (1997) 1380-6.

- [56] S.N. Meydani, L.S. Leka, B.C. Fine, G.E. Dallal, G.T. Keusch, M.F. Singh, D.H. Hamer, Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial, *JAMA* 292(7) (2004) 828-36.
- [57] S. Peter, A. Friedel, F.F. Roos, A. Wyss, M. Eggersdorfer, K. Hoffmann, P. Weber, A Systematic Review of Global Alpha-Tocopherol Status as Assessed by Nutritional Intake Levels and Blood Serum Concentrations, *Int J Vitam Nutr Res* 85(5-6) (2015) 261-281.
- [58] N.Z. Gammoh, L. Rink, Zinc in Infection and Inflammation, *Nutrients* 9(6) (2017).
- [59] M. Maares, H. Haase, Zinc and immunity: An essential interrelation, *Arch Biochem Biophys* 611 (2016) 58-65.
- [60] R. Aggarwal, J. Sentz, M.A. Miller, Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis, *Pediatrics* 119(6) (2007) 1120-30.
- [61] D.E. Roth, S.A. Richard, R.E. Black, Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials, *Int J Epidemiol* 39(3) (2010) 795-808.
- [62] K. Subramanian Vignesh, G.S. Deepe, Jr., Immunological orchestration of zinc homeostasis: The battle between host mechanisms and pathogen defenses, *Arch Biochem Biophys* 611 (2016) 66-78.
- [63] M.A. Beck, O.A. Levander, J. Handy, Selenium deficiency and viral infection, *J Nutr* 133(5 Suppl 1) (2003) 1463S-7S.
- [64] M.A. Beck, J. Handy, O.A. Levander, Host nutritional status: the neglected virulence factor, *Trends Microbiol* 12(9) (2004) 417-23.
- [65] C.S. Broome, F. McArdle, J.A. Kyle, F. Andrews, N.M. Lowe, C.A. Hart, J.R. Arthur, M.J. Jackson, An increase in selenium intake improves immune function and poliovirus handling in adults with marginal selenium status, *Am J Clin Nutr* 80(1) (2004) 154-62.
- [66] K. Ivory, E. Prieto, C. Spinks, C.N. Armah, A.J. Goldson, J.R. Dainty, C. Nicoletti, Selenium supplementation has beneficial and detrimental effects on immunity to influenza vaccine in older adults, *Clin Nutr* 36(2) (2017) 407-415.
- [67] S. Maggini, A. Pierre, P.C. Calder, Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course, *Nutrients* 10(10) (2018).
- [68] P.C. Calder, Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?, *Br J Clin Pharmacol* 75(3) (2013) 645-62.
- [69] M.C. Basil, B.D. Levy, Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation, *Nat Rev Immunol* 16(1) (2016) 51-67.
- [70] P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R.S. Tattersall, J.J. Manson, U.K. Hih Across Speciality Collaboration, COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, *Lancet* 395(10229) (2020) 1033-1034.
- [71] S.F. Pedersen, Y.C. Ho, SARS-CoV-2: a storm is raging, *J Clin Invest* 130(5) (2020) 2202-2205.
- [72] D. Silveira, J.M. Prieto-Garcia, F. Boylan, O. Estrada, Y.M. Fonseca-Bazzo, C.M. Jamal, P.O. Magalhaes, E.O. Pereira, M. Tomczyk, M. Heinrich, COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy?, *Front Pharmacol* 11 (2020) 581840.
- [73] F. Visioli, Can experimental pharmacology be always applied to human nutrition?, *Int J Food Sci Nutr* 63 Suppl 1 (2012) 10-3.

- [74] H.J. Forman, K.J. Davies, F. Ursini, How do nutritional antioxidants really work: nucleophilic tone and para-hormesis versus free radical scavenging in vivo, *Free Radic Biol Med* 66 (2014) 24-35.
- [75] N. Pastor, M.C. Collado, P. Manzoni, Phytonutrient and Nutraceutical Action against COVID-19: Current Review of Characteristics and Benefits, *Nutrients* 13(2) (2021).
- [76] T. Esatbeyoglu, P. Huebbe, I.M. Ernst, D. Chin, A.E. Wagner, G. Rimbach, Curcumin--from molecule to biological function, *Angew Chem Int Ed Engl* 51(22) (2012) 5308-32.
- [77] X. Gao, J. Kuo, H. Jiang, D. Deeb, Y. Liu, G. Divine, R.A. Chapman, S.A. Dulchavsky, S.C. Gautam, Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro, *Biochem Pharmacol* 68(1) (2004) 51-61.
- [78] G. Derosa, P. Maffioli, L.E. Simental-Mendia, S. Bo, A. Sahebkar, Effect of curcumin on circulating interleukin-6 concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Pharmacol Res* 111 (2016) 394-404.
- [79] J. Cinatl, B. Morgenstern, G. Bauer, P. Chandra, H. Rabenau, H.W. Doerr, Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus, *Lancet* 361(9374) (2003) 2045-6.
- [80] C. Bailly, G. Vergoten, Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome?, *Pharmacol Ther* 214 (2020) 107618.
- [81] H. Murck, Symptomatic Protective Action of Glycyrrhizin (Licorice) in COVID-19 Infection?, *Front Immunol* 11 (2020) 1239.
- [82] P. Luo, D. Liu, J. Li, Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19, *Int J Antimicrob Agents* 55(6) (2020) 105995.
- [83] L. Wang, R. Yang, B. Yuan, Y. Liu, C. Liu, The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb, *Acta Pharm Sin B* 5(4) (2015) 310-5.
- [84] S. David, R. Cunningham, Echinacea for the prevention and treatment of upper respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis, *Complement Ther Med* 44 (2019) 18-26.
- [85] B. Barrett, R. Brown, D. Rakel, M. Mundt, K. Bone, S. Barlow, T. Ewers, Echinacea for treating the common cold: a randomized trial, *Ann Intern Med* 153(12) (2010) 769-77.
- [86] M.H. Haron, H.L. Tyler, S. Chandra, R.M. Moraes, C.R. Jackson, N.D. Pugh, D.S. Pasco, Plant microbiome-dependent immune enhancing action of Echinacea purpurea is enhanced by soil organic matter content, *Sci Rep* 9(1) (2019) 136.
- [87] J.A. Taylor, W. Weber, L. Standish, H. Quinn, J. Goesling, M. McGann, C. Calabrese, Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial, *JAMA* 290(21) (2003) 2824-30.
- [88] T. Ono, M. Murakoshi, N. Suzuki, N. Iida, M. Ohdera, M. Iigo, T. Yoshida, K. Sugiyama, H. Nishino, Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets, *Br J Nutr* 104(11) (2010) 1688-95.
- [89] H.M. Habib, S. Ibrahim, A. Zaim, W.H. Ibrahim, The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators, *Biomed Pharmacother* 136 (2021) 111228.

- [90] C. Salaris, M. Scarpa, M. Elli, A. Bertolini, S. Guglielmetti, F. Pregliasco, C. Blandizzi, P. Brun, I. Castagliuolo, Protective Effects of Lactoferrin against SARS-CoV-2 Infection In Vitro, *Nutrients* 13(2) (2021).
- [91] Y. Wang, P. Wang, H. Wang, Y. Luo, L. Wan, M. Jiang, Y. Chu, Lactoferrin for the treatment of COVID-19 (Review), *Exp Ther Med* 20(6) (2020) 272.
- [92] Y. Liu, D.Q. Tran, J.M. Rhoads, Probiotics in Disease Prevention and Treatment, *J Clin Pharmacol* 58 Suppl 10 (2018) S164-S179.
- [93] D. Groeger, L. O'Mahony, E.F. Murphy, J.F. Bourke, T.G. Dinan, B. Kiely, F. Shanahan, E.M. Quigley, *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut, *Gut Microbes* 4(4) (2013) 325-39.
- [94] L.H.M. van de Burgwal, M.B. van der Waal, E. Claassen, Accelerating microbiota product development: The Societal Impact Value Cycle as a conceptual model to shape and improve public-private valorization processes, *PharmaNutrition* 6 (2018) 157-168.
- [95] J. Flach, C. dos S. Ribeiro, M.B. van der Waal, R.X. van der Waal, E. Claassen, L.H.M. van de Burgwal, The Nagoya Protocol on Access to Genetic Resources and Benefit Sharing: Best practices for users of Lactic Acid Bacteria, *PharmaNutrition* 9 (2019) 100158.
- [96] K.S. Swanson, G.R. Gibson, R. Hutkins, R.A. Reimer, G. Reid, K. Verbeke, K.P. Scott, H.D. Holscher, M.B. Azad, N.M. Delzenne, M.E. Sanders, The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17(11) (2020) 687-701.
- [97] G.R. Gibson, R. Hutkins, M.E. Sanders, S.L. Prescott, R.A. Reimer, S.J. Salminen, K. Scott, C. Stanton, K.S. Swanson, P.D. Cani, K. Verbeke, G. Reid, Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14(8) (2017) 491-502.
- [98] F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu, L. Guan, Y. Wei, H. Li, X. Wu, J. Xu, S. Tu, Y. Zhang, H. Chen, B. Cao, Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* 395(10229) (2020) 1054-1062.
- [99] O. Kanauchi, A. Andoh, S. AbuBakar, N. Yamamoto, Probiotics and Paraprobiotics in Viral Infection: Clinical Application and Effects on the Innate and Acquired Immune Systems, *Curr Pharm Des* 24(6) (2018) 710-717.
- [100] I. Lenoir-Wijnkoop, D. Merenstein, D. Korchagina, C. Broholm, M.E. Sanders, D. Tancredi, Probiotics Reduce Health Care Cost and Societal Impact of Flu-Like Respiratory Tract Infections in the USA: An Economic Modeling Study, *Front Pharmacol* 10 (2019) 980.

Tabella 1. Fonti di nutrienti a supporto del sistema immunitario

| Nutriente | Fonti dietetiche |
|----------------------------|---|
| Vitamina A (o equivalenti) | Latte e formaggi, uova, fegato, pesce, cereali fortificati, vegetali scuri (es, carote, spinaci, broccoli), frutta arancione (es, albicocche, pesche, papaya, mango, melone), succo di pomodoro |
| Vitamina B ₆ | Pesce, pollame, carne, uova, cereali integrali o fortificati, verdure (specialmente quelle scure) e frutti. |
| Vitamina B ₁₂ | Pesce, carne, vongole, latte e formaggi, uova. |
| Folati | Broccoli, cavolini di Bruxelles, verdure a foglia verde (spinaci, cavolfiori), piselli. |
| Vitamina C | Arance e loro succo, peperoni, fragole, mirtilli, kiwi, broccoli, cavolini di Bruxelles. |
| Vitamina D | Pesce grasso, fegato, uova, alimenti fortificati. |
| Vitamina E | Oli vegetali, semi oleosi, germe di grano. |
| Zinco | Crostacei, carne, formaggio, alcuni semi, cereali integrali. |
| Selenio | Pesce, crostacei, carne, uova, noci brasiliane. |

| Nutriente | Fonti dietetiche |
|--|---|
| Ferro | Carne, fegato, fagioli, noci, frutta secca, cereali integrali o fortificati, vegetali a foglia verde. |
| Rame | Crostacei, noci, fegato. |
| Aminoacidi essenziali | Carne, pollame, pesce, uova, latte e formaggio, soia, semi oleosi, legumi. |
| Acidi grassi essenziali | Molti semi, frutta secca ed oli vegetali. |
| Acidi grassi mega 3 a lunga catena EPA e DHA | Pesce grasso |

Figura 1. Ruoli della vitamina D nel sistema immunitario innato e adattativo. Tratta da Prieti et al. *Nutrients* 2013, 5(7), 2502-2521, libera da copyright.

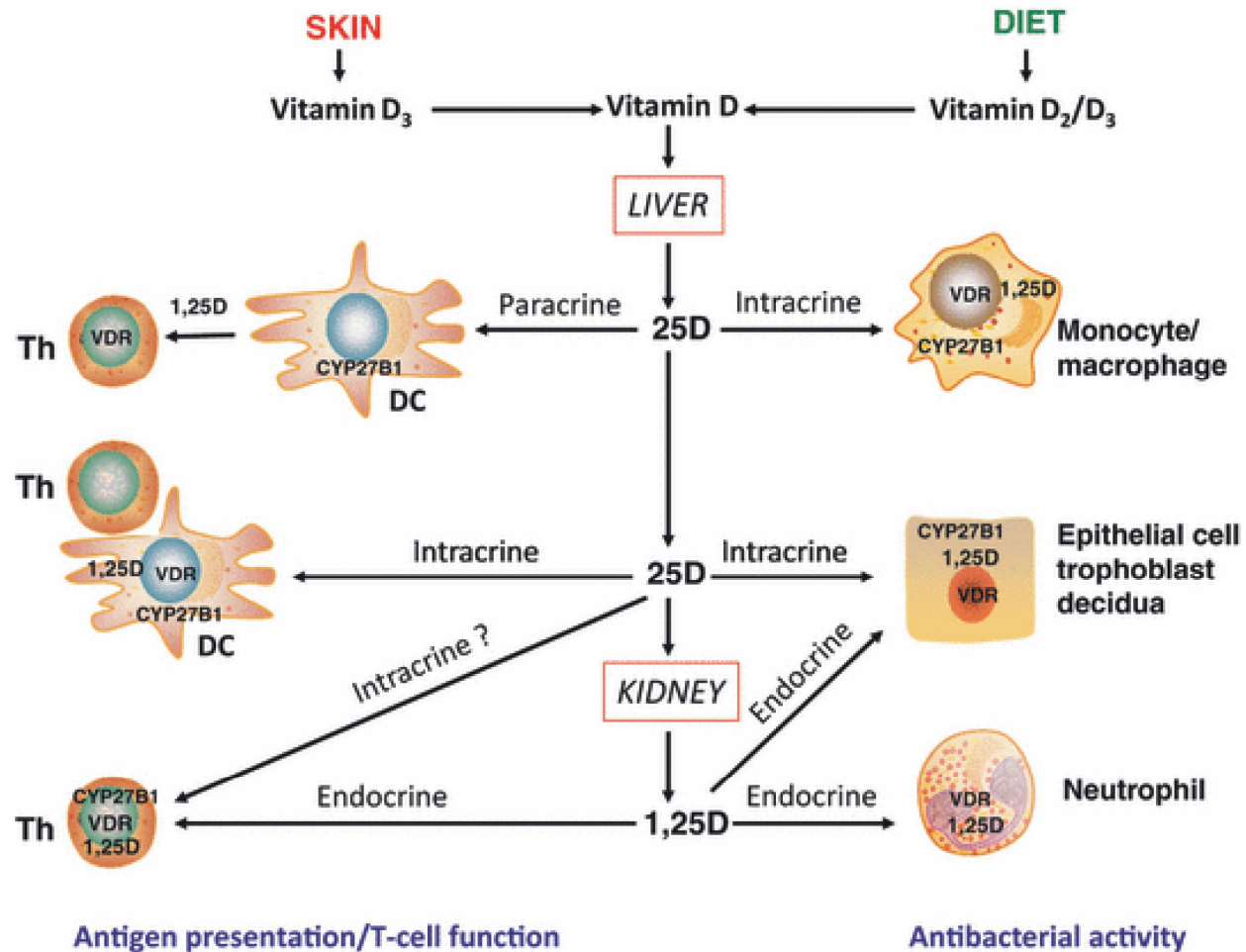


Figura 2. Prebiotici come componenti essenziali dell'azione immuno-modulatoria del microbiota. Da Scarmozzino et al. Pharmacol Res 2020 159:104952, libera da copyright.

