la giornata della nutrizione

2021

Nutrinformarsi

Nutrizione e immunità: lezioni dalla pandemia

crea
Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria
Centro di ricerca per gli alimenti e la nutrizione

Documento realizzato dal Comitato Scientifico della Giornata della Nutrizione (Gruppo di Lavoro – Centro di Ricerca CREA-Alimenti e Nutrizione):

Irene Baiamonte, Lorenzo Barnaba, Sibilla Berni Canani, Raffaella Canali, Donatella Ciarapica, Chiara Devirgiliis, Alberto Finamore, Laura Gennaro, Andrea Ghiselli, Federica Intorre, Fabrizia Maccati, Maria Mattera, Nicoletta Nardo, Fausta Natella, Gianni Pastore, Andrés Peñalosa, Marianna Roselli, Laura Rossi, Maria Laura Scarino, Umberto Scognamiglio, Valeria Turfani.

Roma, Novembre 2021

ISBN 9788833851488

TABELLA DEI CONTENUTI

LA PANDEMIA DI FAKE NEWS SULLA PANDEMIA… 3
Andrea Ghiselli, Sibilla Berni Canani, Laura gennaro, Federica Intorre, Fabrizia Maccati, Umberto Scognamiglio.

DIETA, MICROBIOTA E SISTEMA IMMUNITARIO: UN "TRIALOGO" SEMPRE PIÙ ATTUALE 5
Marianna Roselli, Raffaella Canali, Alberto Finamore, Andrea Ghiselli, Chiara Devirgiliis

COVID-19 E COMPOSIZIONE CORPOREA 29
Angela Polito, Lorenzo Barnaba, Donatella Ciarapica, Maria Mattera, Andrés Peñalosa

INTEGRATORI ALIMENTARI IN TEMPO DI COVID 52
Fausta Natella, Irene Baiamonte, Nicoletta Nardo, Valeria Turfani, Gianni Pastore, Raffaella Canali, Laura Rossi, Maria Mattera

LA PANDEMIA DI FAKE NEWS SULLA PANDEMIA…

Andrea Ghiselli, Sibilla Berni Canani, Laura Gennaro, Federica Intorre, Fabrizia Maccati, Umberto Scognamiglio.

La prima Giornata della Nutrizione, nel 2018, aveva già come argomento le fake news nel campo dell'alimentazione. Tre anni dopo, la situazione non è cambiata in meglio, ma anzi è nettamente peggiorata e siamo ormai alla pandemia anche di fake news. Se però in tema di alimentazione le false notizie, le fandonie e le fantasie fanno certamente danno, ma tutto sommato lasciano il tempo che trovano (se non in casi particolari), una pandemia di notizie false in periodo di pandemia da SARS-COV-2 è veramente pericolosa e può danneggiare seriamente la salute delle persone.

Come nascono le fake news? Solo nel nostro Paese sono più di 50 milioni le persone che accedono a Internet ogni giorno e 41 milioni quelle attive sui social media con un tempo trascorso in rete che si attesta a circa sei ore al giorno, di cui almeno due spese sui social network. In questo scenario è facile comprendere come si possa essere preda di notizie poco veritiere e soprattutto scarsamente verificate, spesso artatamente montate.

A questo si aggiunge, in questo periodo, una ricerca scientifica che procede in fretta e che, se a tema COVID, data l'emergenza ha un processo di revisione e accettazione più veloce per permettere la pubblicazione di quanti più dati è possibile. Ma questa scienza ad alta velocità, ingaggiata dall'emergenza e caratterizzata soprattutto dall'esplosione di pubblicazioni online in forma preprint, sganciate dal vaglio dei revisori paritari o peer-reviewers, può ovviamente comportare dei rischi.

Aggiungiamo che le fake news generalmente si diffondono con un passa parola che man mano aggiunge dettagli o particolari che amplificano l'errore. Sia che partano da una premessa scientificamente accettabile, sia che distorcano, per superficialità o per dolo, i risultati di un lavoro scientifico, passando di bocca in bocca o di penna in penna si caricano di maggiore fantasia.

Gli obiettivi di false notizie più gettonati in qualsiasi momento e per qualsiasi situazione sono gli alimenti o alcuni nutrienti, e anche in relazione al COVID 19 gli effetti positivi di alcuni smart food o integratori e nutraceutici miracolosi sono stati i primi a comparire. Così, ad esempio, si sono diffuse notizie su presunti effetti benefici della vitamina D, perché UNO studio spagnolo aveva notato che l'80% dei pazienti ricoverati per COVID-19 mostrava una carenza di questa vitamina. Le notizie false sono circolate anche via whatsapp e, in piena prima ondata dell'epidemia, si è diffuso un audio che informava dell'utilizzo della vitamina C anche in ospedale nella cura dei pazienti affetti da COVID-19, e invitava a divulgare l'informazione. Ritenuti indispensabili in fase di prevenzione del coronavirus anche i minerali, come magnesio, selenio e zinco -perché in grado di modulare la funzionalità del sistema immunitario- e poi i superfood: cipolla, porro, aglio, erba cipollina e spezie o piante medicinali come la curcuma, il cui consumo sarebbe particolarmente raccomandato per proprietà antimicrobiche. Secondo due ricercatori della North Carolina University, anche il tè verde e il cioccolato fondente sarebbero in grado di contrastare il SARS-COV-2, per la loro caratteristica di

interferire con la "Main Protease" del virus. Se da una parte veniva consigliato di bere alcolici, per disinfettarsi e proteggersi dal virus, dall'altra è scoppiato il caso lattoferrina, andata a ruba nelle farmacie dopo la diffusione della notizia di un suo effetto inibitorio nei confronti della malattia. E mentre viene consigliata una dieta varia ed equilibrata ricca di frutta e verdura e pesce per rafforzare il sistema immunitario e resistere meglio ad una eventuale infezione, aumenta in parallelo la vendita di integratori alimentari, facile scorciatoia rispetto al mantenimento di una dieta sana.

Non c'è niente da fare, anche in questa occasione il consumatore preferisce ricorrere a improbabili scudi e cerca l'immunità in farmacia piuttosto di prendere la strada più sicura, che è quella di seguire una alimentazione quantitativamente e qualitativamente corretta: troppo facile per essere "appealing". Del resto, un comportamento non poco strano si riscontra anche nella preferenza di molti di rischiare di ammalarsi di COVID-19, per poi essere curati con terapie non ufficiali, piuttosto che prevenire l'infezione col vaccino.

Spesso le fake news nascono per interessi commerciali e forse sono le più facili da sbugiardare, ma altrettanto spesso ci troviamo davanti ad una fabbrica di notizie che, almeno apparentemente, interessi non ne hanno, come quella di bere acqua calda perché il coronavirus non sopravvivrebbe a temperature superiori a 27° C. Se poi ci spremiamo un limone ancora meglio: acqua calda e limone serve un po' a tutto, anche al di fuori della pandemia… una news tutto fare. Qui probabilmente l'interesse è mirato solo a farsi cliccare, o forse, ed è peggio, con l'intento fraudolento di aumentare il grado di confusione.

Purtroppo, alcune fake news possono essere estremamente pericolose... come quella di agosto 2020 che titolava "Covid, cura *'miracolosa'* da oleandro sbarca alla Casa Bianca" nonostante in chiusura si argomentasse la pericolosità di questa pianta. Per fortuna nei due mesi successivi alcuni articoli (pochi, in realtà) hanno provveduto a sottolineare la pericolosità di una tale notizia.

La pandemia di falsità ad un certo punto ha raggiunto dimensioni tali da indurre numerosi siti istituzionali nazionali e internazionali a pubblicare pagine web dedicate a smentire le fake news più diffuse e pericolose legate ad alimentazione e COVID-19 per proteggere i consumatori da tranelli di questo genere.

Tra questi, ad esempio, il Ministero della salute (https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/archivioFakeNewsNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&tagId=742), l'Istituto Mario Negri (https://www.marionegri.it/magazine/covid-19-e-fake-news), la Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e Odontoiatri (https://dottoremaeveroche.it) e la Mayo Clinic – USA (https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-myths/art-20485720).

Nonostante gli sforzi delle istituzioni, oggi la battaglia contro le fake news sul Coronavirus è ancora più difficile, i social sono più veloci della risposta istituzionale e contribuiscono non poco all'amplificazione e alla diffusione del fenomeno, al punto che spesso chi tenta di smentire una falsità corre il serio rischio di contribuire ad amplificarla e diffonderla maggiormente. Questo anche perché in questo periodo di scarsa fiducia verso le istituzioni e la scienza, in un momento di insicurezza e angoscia, è più facile e confortevole credere ai complotti e alle soluzioni "antiche", magiche e semplicistiche, screditando vaccini, cure e indicazioni dal mondo della ricerca scientifica.

E non c'è terreno più fertile per la proliferazione delle fake news.

DIETA, MICROBIOTA E SISTEMA IMMUNITARIO: UN "TRIALOGO" SEMPRE PIÙ ATTUALE

Marianna Roselli, Raffaella Canali, Alberto Finamore, Andrea Ghiselli, Chiara Devirgiliis

1. Il sistema immunitario
    1.1 Risposta immunitaria innata
        1.1.1 Componente cellulare
        1.1.2 Componente umorale
    1.2 Risposta immunitaria acquisita
        1.2.1 Linfociti T
        1.2.2 Linfociti B
    1.3 Mediatori solubili della risposta immunitaria
2. Il sistema immunitario intestinale
    2.1 Siti induttivi
    2.2 Siti effettori
3. Il microbiota intestinale
    3.1 Il microbiota intestinale: struttura e funzione
    3.2 Influenza del microbiota intestinale sul sistema immunitario
4. Nutrizione e immunità
    4.1 La dieta come modulatore del *cross-talk* microbiota- sistema immunitario
        4.1.1 Impatto dei principali nutrienti sul microbiota e sul sistema immunitario
        4.1.2 Impatto dei metaboliti microbici sul sistema immunitario dell'ospite
    4.2 Confronto tra diversi profili dietetici: la *Western Diet* e la Dieta Mediterranea come modelli di alimentazione insalubre e virtuosa
    4.3 Diete mirate al microbiota intestinale in grado di modulare il sistema immunitario umano: esempio di un caso-studio recentemente pubblicato

1. IL SISTEMA IMMUNITARIO

Il ruolo del sistema immunitario è quello di proteggere l'individuo dagli organismi patogeni e dagli agenti tossici, per questo motivo è strutturato per discriminare gli antigeni propri ("self") dagli estranei ("non self"), e nelle normali condizioni fisiologiche è programmato per intervenire nei confronti dei "non self". Si distinguono due tipi di risposta immunitaria: la risposta non specifica o innata, che costituisce la prima linea di difesa ed opera in modo non selettivo verso antigeni estranei, e quella specifica o acquisita, che viene invece stimolata in seguito ad esposizione ad un determinato antigene. Entrambe le risposte hanno una componente cellulare e una umorale. Le due risposte sono collegate tra loro, sia perché le citochine (molecole mediatrici solubili) secrete nelle prime fasi della risposta innata condizionano il tipo di risposta immunitaria acquisita che si andrà a sviluppare, sia perché i macrofagi e le cellule dendritiche, attivate nel corso della risposta innata, funzionano come cellule presentanti l'antigene (APC) per i linfociti T *naive* (ossia, che non hanno

ancora incontrato l'antigene), inducendone il differenziamento in linfociti T effettori, sia perché in alcuni casi la fagocitosi compiuta dalle cellule immunitarie innate risulta più efficiente, se il microorganismo da rimuovere viene prima legato da anticorpi (opsonizzazione). La natura dell'antigene determina quale delle due risposte venga preferenzialmente attivata, tuttavia, una risposta immunitaria completa richiede la partecipazione coordinata di entrambe le componenti, e si esaurisce una volta risolta la causa scatenante (capacità di autolimitazione) (Abbas, 2018).

1.1 Risposta immunitaria innata

La risposta immunitaria innata è la prima ad intervenire nei confronti dei patogeni, ma è meno specializzata e generalmente meno efficace rispetto alla risposta acquisita. I meccanismi cellulari dell'immunità innata sono caratterizzati dall'attività fagocitica e citotossica delle cellule, mentre la componente umorale si basa sul sistema del complemento.

1.1.1 Componente cellulare

Le cellule del sistema immunitario innato si attivano attraverso dei particolari recettori espressi sulla loro membrana, chiamati *pattern recognition receptors* (PRR), con una lunga storia evolutiva, in grado di riconoscere dei motivi strutturali conservati espressi dai microrganismi, i *Microbe-* e i *Pathogen- Associated Molecular Pattern* (MAMP e PAMP, rispettivamente). In particolare, il tipo di PRR che riconosce MAMP e PAMP è rappresentato dai *toll-like receptors* (TLR), una famiglia di proteine transmembrana espresse soprattutto sulla superficie delle cellule immunocompetenti, ossia monociti, macrofagi e cellule dendritiche, ma anche sulla superficie delle cellule epiteliali dell'intestino. Quando un TLR riconosce un MAMP la cellula si attiva, e viene innescata una cascata di eventi che genera la risposta immunitaria appropriata per quel microorganismo (Cario, 2005).

Alcune risposte innate necessitano di una "doppia attivazione" (*2 hits theory*), in cui il primo stimolo, che può essere un PAMP oppure un DAMP (*Damage- associated molecular pattern*), attiva il TLR, il cui signaling termina con l'espressione di alcune citochine infiammatorie in forma inattiva. E' poi necessario un secondo stimolo, in seguito al quale l'inflammasoma, un complesso multiproteico presente nel citoplasma, si assembla e induce l'attivazione di una caspasi, che opera un taglio proteolitico sulle citochine, rendendole funzionali e pronte per essere secrete dalla cellula.

I granulociti neutrofili si trovano normalmente nel flusso sanguigno. Durante la fase acuta dell'infiammazione, essi sono tra le prime cellule infiammatorie a migrare dal circolo verso il sito di infiammazione, richiamati da segnali chimici come l'interleuchina-8 (IL-8), tramite un processo chiamato chemiotassi. Similmente, i monociti migrano dal circolo sanguigno ai tessuti in risposta al rilascio di chemiochine nei siti di infezione, si attivano e differenziano in macrofagi. I macrofagi costituiscono, insieme ai neutrofili, l'ampio gruppo di cellule ad attività fagocitica, che esplicano la loro azione di difesa avvolgendo i microorganismi estranei con degli pseudopodi, ossia estroflessioni della membrana plasmatica, formando la vescicola detta fagosoma. Questo poi si fonde con i numerosi granuli presenti nel citoplasma costituendo così il fagolisosoma, ove vengono rilasciati vari composti tossici per i microorganismi: peptidi antimicrobici quali lisozima e lattoferrina, oppure viene attivato il così detto *burst* respiratorio o ossidativo, con conseguente formazione di specie reattive dell'ossigeno e infine ipoclorito, ipobromito e ipoiodito. Oltre alla funzione fagocitica, i

macrofagi sono anche deputati alla elaborazione e presentazione di antigeni per il loro riconoscimento da parte delle cellule T (Parkin and Cohen, 2001).

Le cellule dendritiche (DC) sono cellule specializzate per "campionare" i siti di ingresso dei potenziali agenti infettivi, per cui si trovano nei tessuti non linfoidi dove è più comune incontrare antigeni, come la cute e le mucose. In questa fase le DC sono immature, ossia hanno basso potere di stimolazione dei linfociti T, ma hanno un'alta capacità di riconoscere e processare l'antigene. Il riconoscimento dell'antigene avviene per mezzo dei TLR, come detto precedentemente. L'incontro con l'antigene dà inizio alla maturazione delle DC, che vengono indotte a secernere diverse citochine infiammatorie. Dopo l'incontro, l'antigene viene internalizzato per fagocitosi o pinocitosi e processato da parte della DC, la quale migra verso gli organi linfoidi secondari (linfonodi, milza), dove gli antigeni esposti vengono presentati a popolazioni di linfociti T, sia *naive* che di memoria.

Le cellule *natural killer* (NK) eliminano le cellule infettate dai virus e le cellule tumorali. Sono caratterizzate dalla presenza di granuli contenenti perforine e granzimi, con i quali inducono apoptosi nelle cellule bersaglio. Le prime formano dei pori nella membrana plasmatica delle cellule bersaglio e i secondi, entrando attraverso questi pori, inducono la cascata delle caspasi. Le cellule NK possono uccidere le cellule bersaglio anche attraverso un altro meccanismo, indicato come citotossicità cellulare dipendente da anticorpi (ADCC), nel quale le NK riconoscono le cellule bersaglio a cui si sono legate delle IgG (Parkin and Cohen, 2001; Bellanti, 2012).

I mastociti, analogamente ai monociti, circolano nel sangue come cellule progenitrici immature, differenziandosi in mastociti maturi nei diversi tessuti, in risposta a secrezione di citochine. I mastociti si trovano in particolare in associazione con vasi sanguigni e nervi, in stretta vicinanza con le superfici mucose che si interfacciano con l'ambiente esterno, ove sono in grado di rilevare agenti infettivi attraverso i TLR. In seguito ad attivazione, i mastociti estrudono immediatamente mediatori preformati conservati in granuli (istamina, triptasi, chimasi e carbossipeptidasi) e, in pochi minuti, generano prostaglandina D2 e leucotrieni. Il rapido rilascio di questi mediatori promuove la permeabilità vascolare, induce vasocostrizione e recluta rapidamente eosinofili, neutrofili e altre cellule immunitarie. I basofili sono granulociti con funzioni e caratteristiche simili a quelle descritte per i mastociti.

Gli eosinofili sono un altro tipo di granulociti circolanti che possono essere reclutati in siti di reazioni immunitarie, dove il loro numero può essere 100 volte superiore a quello del sangue. Quando attivati, gli eosinofili rilasciano il contenuto dei loro granuli (numerosi enzimi, proteina basica maggiore, proteina cationica eosinofila), che agiscono principalmente sui parassiti elmintici extracellulari. Gli eosinofili partecipano anche a reazioni infiammatorie acute e croniche, in particolare nelle malattie allergiche (Bellanti, 2012).

Le cellule linfoidi innate (*innate lymphoid cells*, ILCs), benchè non abbiano recettori antigene-specifici, hanno un ruolo importante nella risposta infiammatoria e nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria, soprattutto a livello delle mucose. In particolare, le ILC3 si trovano nell'intestino, dove producono IL-22, che svolge un ruolo chiave nel mantenimento della barriera intestinale.

Recenti studi hanno dimostrato che alcune cellule mieloidi del sistema immunitario innato, essenzialmente macrofagi e cellule NK, possono sviluppare una memoria immunologica aspecifica, ossia le cellule, in seguito ad un primo stimolo, acquisiscono la capacità di rispondere efficacemente anche ad uno stimolo successivo, differente dal primo. Stimoli effettori dello sviluppo di tale

"memoria innata" sono vari componenti di batteri o funghi (ad esempio LPS o β-glucani), così come anche virus, e tale memoria innata si chiama immunità "addestrata" o "allenata" (*trained immunity*) (Netea, 2013). In seguito ad attivazione, le cellule coinvolte in questo fenomeno subiscono dei processi di "spacchettamento" della cromatina, che così diventa più accessibile per la trascrizione genica; tali processi, globalmente denominati "riprogrammamento epigenetico", comprendono metilazioni, acetilazioni, fosforilazioni a carico della cromatina. L'attivazione della trascrizione genica in seguito al primo stimolo è dunque accompagnata dall'acquisizione di specifici "profili epigenetici", che vengono persi solo parzialmente dopo l'eliminazione dello stimolo, e fanno sì che le cellule attuino una risposta più forte e più rapida a stimoli successivi. In questo modo si sviluppa una sorta di "memoria" aspecifica, che rende alcune cellule immunitarie innate più facilmente attivabili, in seguito ad uno stimolo successivo eterologo. La *trained immunity* ha acquisito crescente rilevanza scientifica negli ultimi anni, in quanto ipotizza che pregresse infezioni possano indurre una riprogrammazione metabolica ed epigenetica di alcune cellule della immunità innata, portando ad un miglioramento della risposta di difesa in occasione di successive infezioni di vario tipo, allo stesso tempo la *trained immunity* potrebbe essere coinvolta anche in fenomeni di iperattivazione del sistema immunitario che portano a infiammazione cronica, come nell'aterosclerosi (Netea et al., 2020).

1.1.2 Componente umorale

Il sistema del complemento rappresenta un insieme di proteine plasmatiche e di membrana dotate di un'attività enzimatica in grado di determinare la lisi diretta dell'agente estraneo. Tali proteine circolano nel sangue come molecole funzionalmente inattive, chiamate componenti. L'attivazione del complemento avviene con un meccanismo a cascata, per attivazione sequenziale dei vari componenti inattivi. Esistono distinte vie di attivazione del complemento: la classica (attivata dal legame antigene-anticorpo), la alternativa e la lectinica, che si innescano con meccanismi differenti, ma poi convergono in un percorso comune che porta alla formazione del complesso di attacco della membrana, il quale, legandosi alle membrane dei microorganismi, ne determina la lisi osmotica, tramite la formazione di pori sulla membrana stessa (Parkin and Cohen, 2001).

1.2. Risposta immunitaria acquisita

La risposta immunitaria acquisita ha la capacità di riconoscere gli antigeni in modo specifico e di ricordarsi di quegli antigeni, in caso di una successiva esposizione: questa memoria immunologica permette una risposta molto rapida, proprio perché quel particolare antigene era stato già incontrato e riconosciuto precedentemente. I linfociti T e B, mediatori di tale risposta, vanno incontro ad espansione clonale quando incontrano lo specifico antigene che sono programmati a riconoscere. In quel momento, i linfociti subiscono anche un vero e proprio *switch* metabolico, passando dalla normale fosforilazione ossidativa tipica delle cellule *naive* alla glicolisi aerobia, nella quale il piruvato prodotto dalla glicolisi viene ridotto ad acido lattico, con la contemporanea generazione di NAD^+, che alimentando la glicolisi favorisce la produzione continua di 2 molecole di ATP per ogni molecola di glucosio metabolizzata. Questo processo, che avviene in presenza di ossigeno, è meno efficiente della fosforilazione ossidativa, ma molto più rapido, e quindi in grado di

soddisfare l'elevata richiesta di ATP, necessaria per aumentare la biosintesi di lipidi, proteine e acidi nucleici (Alwarawrah et al. 2018).

I linfociti T riconoscono esclusivamente peptidi antigenici esposti sulla membrana delle APC tramite il complesso MHC (*major histocompatibility complex,* fenomeno della restrizione MHC), mentre i linfociti B riconoscono antigeni solubili, circolanti. L'MHC è anche alla base del rigetto dei trapianti, in casi di incompatibilità tra donatore e ricevente.

I linfociti sono presenti in forma immatura negli organi linfoidi primari (midollo osseo e timo), ove differenziano in linfociti maturi, mediante un particolare processo di ricombinazione genetica non omologa a carico di alcuni segmenti genici che andranno a costituire i recettori per gli antigeni (gli anticorpi per i linfociti B e i *T-cell receptors* (TCR) per i linfociti T). Questo riarrangiamento genico di tipo somatico è responsabile della vastissima eterogeneità dei recettori antigenici linfocitari e permette ad ogni individuo di possedere un repertorio immunologico enorme ed unico, con il quale affrontare la stragrande maggioranza delle infezioni cui andrà incontro nel corso della vita. I linfociti sono dunque in grado di **riconoscere un numero elevatissimo di configurazioni molecolari** presenti negli agenti estranei (l'ordine di grandezza è di milioni rispetto alle migliaia dell'immunità innata) (Abbas, 2018).

1.2.1 Linfociti T

I linfociti T sono gli effettori della risposta acquisita cellulo-mediata. Sono suddivisi in due grandi gruppi, distinti in base a specifici recettori espressi in membrana: linfociti T helper (Th), caratterizzati dal recettore CD4, che riconoscono gli antigeni presentati dall'MHC di tipo II, e i linfociti T citotossici (Tc), con recettore CD8, che riconoscono gli antigeni presentati dall'MHC di tipo I. CD4 e CD8 sono molecole co-stimolatorie, che si legano all'MHC insieme al TCR, contribuendo all'attivazione del linfocita T. Tale attivazione innesca una complessa cascata proteica di trasduzione del segnale, che alla fine accende la trascrizione di numerosi geni pro-infiammatori, grazie all'attivazione di molti fattori di trascrizione, tra cui *nuclear factor-kappaB* (NF-κB).

Le molecole MHC II sono espresse sulle APC cosiddette "professionali" (cellule dendritiche, macrofagi e linfociti B) che sono cellule immunitarie, mentre l'MHC I è presente in tutte le cellule nucleate dell'organismo. L'MHC I espone peptidi derivati da proteine endogene, ossia presenti nel citosol e che possono essere sintetizzate dalle stesse cellule (es. cellule infettate da un virus o tumorali) o da microrganismi estranei penetrati nella cellula. Tali peptidi derivano essenzialmente da proteolisi citosolica (sistema proteasoma-ubiquitina). L'MHC II espone invece peptidi provenienti dall'esterno della cellula, che vengono internalizzati tramite processi di endocitosi, fagocitosi o micropinocitosi, e poi sottoposti a proteolisi lisosomiale.

I Th sono fondamentali per coordinare la risposta immunitaria di altre cellule T e coadiuvano le cellule B nella secrezione di anticorpi, mentre i Tc sono coinvolti nella rimozione diretta di cellule danneggiate, infettate da patogeni, o cellule tumorali. Le cellule Th possono svilupparsi in T helper 1 (Th1) o T helper 2 (Th2), in base al contesto in cui avviene la presentazione antigenica da parte delle APC. Ossia, il profilo di secrezione delle citochine da parte delle APC determina il "destino" del differenziamento dei linfociti Th. La risposta Th1 si instaura in microambienti in cui le APC producono interleuchina (IL)-12. Questa citochina induce i linfociti T a secernere IL-2 e interferone (IFN)-γ, da cui si innescano le risposte cellulo-mediate, quale ad esempio la risposta antivirale. In particolare,

IFN-γ attiva i macrofagi, inducendo in essi il *burst* respiratorio. Altre citochine importanti che vengono attivate in questa cascata, classicamente definite come pro-infiammatorie, sono IL-1, *tumor necrosis factor* (TNF)-α e IL-8. La risposta Th2 è associata invece alla produzione delle citochine IL-4, IL-5 e IL-13, che richiamano soprattutto eosinofili e mastociti. La risposta Th2 interviene infatti in modo particolare nelle infezioni parassitarie e nelle allergie. Alla risposta Th2 è anche associata l'espressione di citochine, come IL-10, definite anti-infiammatorie, in quanto in grado di inibire o ridurre le risposte di tipo infiammatorio (Abbas, 2018).

Sono state poi individuate altre tipologie di linfociti Th, che non ricadono nelle due categorie precedenti, come i Th17, che producono IL-17 e IL-22, importanti nella risposta a patogeni extracellulari come funghi e batteri, ma anche in alcune risposte infiammatorie intestinali. Vi sono poi i linfociti T regolatori (Treg), coinvolti nell'omeostasi immunitaria soprattutto a livello intestinale, in quanto contribuiscono al mantenimento della tolleranza orale nei confronti di antigeni non self innocui, derivanti dal cibo, ma anche ambientali, come il polline. Il corretto equilibrio Th17/Treg è oggi riconosciuto come fondamentale per il mantenimento dello stato di salute, infatti, tale equilibrio risulta alterato in molte patologie con una componente autoimmune, quali le malattie infiammatorie intestinali (Lee, 2018).

1.2.2 Linfociti B

I linfociti B, caratterizzati dall'espressione del recettore di superficie CD19, sono responsabili della produzione di anticorpi (o immunoglobuline), mediatori della risposta acquisita umorale. Incontrando l'antigene, i linfociti B possono differenziare in plasmacellule a vita breve che producono anticorpi, oppure in cellule della memoria a vita lunga. Le plasmacellule producono una delle cinque classi di immunoglobuline (Ig): IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, ognuna con un ruolo specifico. Le IgM sono le prime Ig prodotte in risposta ad un antigene estraneo, e sono inserite, in forma monomerica, nella membrana dei linfociti B *naive* insieme alle IgD. In seguito al primo incontro con l'antigene e l'attivazione del linfocita B, le IgM vengono secrete e si associano in forma pentamerica. Essendo i primi anticorpi prodotti nella risposta immunitaria, il riscontro di IgM specifiche per un determinato patogeno indica, generalmente, un'infezione in atto. Nel siero rappresentano circa il 10% delle Ig totali. Dopo 5-6 giorni dall'infezione normalmente le IgM raggiungono il loro picco di concentrazione e, grazie a specifici profili di citochine rilasciate, si verifica il cosiddetto "*switch* isotipico" verso le IgG, che rappresentano la classe predominante e più importante di immunoglobuline, infatti, nel siero umano rappresentano il 70-75% circa delle Ig totali. Le IgG raggiungono il picco di secrezione dopo circa 14 giorni dall'infezione e persistono per lunghi periodi. Normalmente le IgG risultano essere le più efficaci nella rimozione dell'antigene estraneo, esse infatti sono in grado di "ricoprire" l'antigene stesso (opsonizzazione), tale immunocomplesso antigene-anticorpo viene riconosciuto dai recettori dei fagociti, rendendo in tal modo il processo di ingestione e distruzione del patogeno molto più efficiente. Le IgG sono anche in grado di attivare il sistema del complemento, che porta alla lisi dei patogeni bersaglio. Le IgD si trovano nel siero a basse concentrazioni (rappresentano meno dell'1% di tutte le Ig plasmatiche) e le loro funzioni biologiche non sono ancora state completamente chiarite. Le IgA rappresentano il 15-20% delle Ig nel siero umano, ma la loro concentrazione è maggiore nelle secrezioni (saliva, latte materno, lacrime, sudore, secrezioni respiratorie e intestinali) e nelle mucose, ossia quei tessuti che rivestono gli organi cavi e che sono quindi in contatto con l'ambiente esterno (apparato digerente,

respiratorio, genitale), ove la loro funzione è essenzialmente quella di barriera, impedendo ai microrganismi l'adesione e la penetrazione all'interno dell'organismo attraverso le cellule epiteliali. A livello della mucosa intestinale le IgA si trovano in forma dimerica (IgA secretorie, sIgA), e sono particolarmente abbondanti e importanti per la protezione contro batteri e virus provenienti dal lume, ma anche per il mantenimento della tolleranza orale nei confronti di antigeni alimentari innocui. Le IgE, presenti nel siero solo in tracce, hanno un ruolo nella rimozione dei parassiti extracellulari (come gli elminti) tramite opsonizzazione, ma sono anche importanti mediatori nelle risposte allergiche. L'IgE si lega infatti ad un recettore presente sulla membrana dei leucociti basofili e dei mastociti, localizzati soprattutto nel tessuto connettivo della pelle e delle mucose, stimolando la degranulazione e liberazione di istamina (la quale agisce come vasodilatatore) e mediatori lipidici (prostaglandine, leucotrieni, trombossano) nello spazio intercellulare, che scatenano la reazione allergica, come prima descritto (Childs et al., 2019).

1.3 Mediatori solubili della risposta immunitaria

In tutte le risposte immunitarie, sia innate che acquisite, sono coinvolti dei mediatori solubili, chiamati citochine. Queste sono "proteine messaggero" a basso peso molecolare secrete da moltissime tipologie di cellule, immunitarie e non, che inviano segnali intracellulari legandosi a specifici recettori di membrana presenti sulle stesse cellule che l'hanno prodotte, o su altre cellule bersaglio, agendo quindi in modo autocrino, paracrino o endocrino. In generale è possibile distinguere quattro diverse tipologie, in base all'effetto biologico esercitato: 1-citochine prodotte dai leucociti e che hanno effetti sui leucociti stessi: interleuchine; 2-citochine con proprietà chemioattraenti, ossia con effetto positivo sulla motilità cellulare: chemiochine; 3-citochine che inducono differenziamento e proliferazione di cellule staminali: fattori stimolanti-colonia; 4-citochine che interferiscono con la replicazione virale: interferoni. Le citochine possono esercitare un'azione pro- oppure anti-infiammatoria, ma spesso l'esito dipende dal contesto e dalle cellule coinvolte (Parkin and Cohen, 2001).

2. IL SISTEMA IMMUNITARIO INTESTINALE

Il sistema immunitario intestinale è il tessuto linfoide più esteso di tutto l'organismo, considerata l'enorme superficie della mucosa intestinale, cui è associato. Esso si chiama *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) ed è composto principalmente da: follicoli linfatici organizzati, chiamati placche del Peyer (PP); linfonodi mesenterici (MLN); linfociti della lamina propria (LPL); linfociti intraepiteliali (IEL) (Mörbe et al., 2021).

2.1 Siti induttivi

Le PP rappresentano i siti principali ove avviene la presentazione antigenica, ossia i siti induttivi, ove la risposta immunitaria intestinale viene innescata. Le PP sono ricoperte da uno strato epiteliale, contenente cellule membranose specializzate, le cellule M, responsabili del trasporto all'interno delle placche di antigeni, batteri e macromolecole derivanti dal lume intestinale. Tali cellule presentano delle caratteristiche specifiche, che da una parte le rendono designate per il trasporto transepiteliale di antigeni dal lume al GALT, dall'altra le rendono più facilmente accessibili da parte

dei patogeni. Molti patogeni, infatti, le utilizzano come "porta di ingresso" per superare la barriera intestinale. Le cellule M non hanno né orletto a spazzola né glicocalice, sono dotate di un esteso sistema di vescicole endocitosiche e di un'ampia tasca intraepiteliale, dove vengono rilasciate le vescicole, contenenti gli antigeni provenienti dal lume. Nella tasca sono presenti le APC, che acquisiscono il materiale trasportato dalle cellule M e presentano l'antigene ai linfociti *naive*, presenti nel sottostante strato subepiteliale, organizzati in follicoli linfatici. In tali follicoli i linfociti B si trovano nei centri germinali, mentre i linfociti T occupano preferenzialmente la periferia e gli spazi interfollicolari.

Le DC sono in grado di esporre gli antigeni luminali anche attraverso altre modalità: nella lamina propria, possono prendere direttamente antigeni dal lume, in quanto sono in grado di interdigitarsi tra le cellule epiteliali; oppure possono prendere gli antigeni luminali che superano la barriera intestinale tramite delle "aperture" transienti che si vengono a creare.

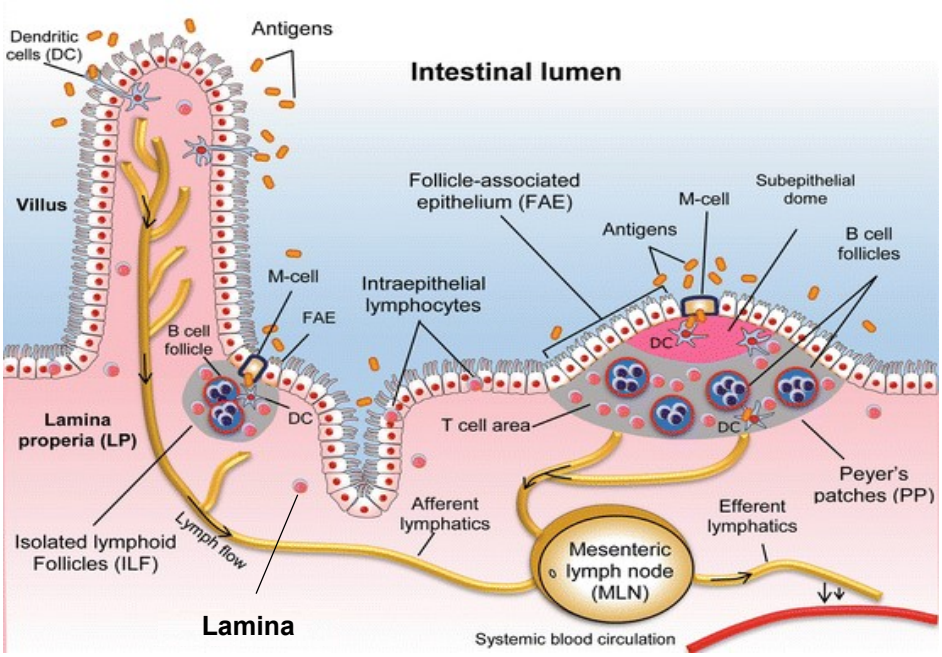

Figura 1. Rappresentazione schematica del GALT (da: Zgair et al., 2016).

In seguito ad attivazione, i linfociti T e B migrano dalle PP agli MLN attraverso il sistema linfatico efferente e poi, attraverso il dotto toracico, al sangue periferico, per poi arrivare nei siti effettori, sia intestinali che extraintestinali, dove avrà luogo la risposta immunitaria. Oltre a un gran numero di linfociti, negli MLN sono presenti anche macrofagi e APC, che possono avviare risposte immunitarie contro gli antigeni in arrivo, sia in forma libera che portati dalle DC (Figura 1).

2.2 Siti effettori

A livello intestinale i linfociti B e T attivati si indirizzano essenzialmente in due diversi compartimenti linfoidi: la lamina propria e l'epitelio della mucosa.

I linfociti B della lamina propria producono essenzialmente IgA, la principale classe di anticorpi secreta nella mucosa intestinale in grande quantità. Si stima infatti che l'80% delle plasmacellule secernenti anticorpi risiedano nella lamina propria intestinale. La funzione principale delle IgA è di contribuire alla barriera intestinale come prima linea di difesa, legandosi agli antigeni, neutralizzandoli e rimuovendoli dalla mucosa. Come detto precedentemente, le IgA si trovano nel secreto mucosale sotto forma di dimeri. Tali dimeri si associano con un polipeptide presente sulla membrana basale degli enterociti, il componente secretorio (SC). Tramite l'SC, le IgA sono trasportate attraverso gli enterociti e rilasciate nel lume intestinale, divenendo sIgA. Tale componente conferisce alle sIgA la resistenza agli attacchi delle proteasi presenti nel lume, rendendole ben designate per svolgere la loro funzione nell'intestino. Inoltre, le sIgA, contrariamente alle IgG, non innescano una risposta infiammatoria, in quanto non si legano al complemento. Gli antigeni che riescono ad aggirare questa prima linea di difesa raggiungono la lamina propria, dove incontrano le IgG, e i complessi immuni che ne derivano attivano il sistema del complemento e innescano la risposta infiammatoria. I linfociti T della lamina propria sono cellule effettrici, essenzialmente CD4+ (fenotipo helper/induttore) (Silva-Sanchez and Randall, 2020).

Negli spazi tra gli enterociti, sopra la membrana basale (spazio subepiteliale), sono presenti popolazioni di IEL, essenzialmente CD8+ (fenotipo soppressore/citotossico). Questi rappresentano i primi componenti del sistema immunitario intestinale esposti ad antigeni alimentari e microbici. La quasi totalità dei TCR è composta da dimeri di catene αβ, solo il 3% esprime il dimero γδ; tra gli IEL tale percentuale sale al 13%. La funzione delle cellule γδ è ancora oggetto di studio, ma l'osservazione che tali cellule sono in grado di rispondere ad alcuni antigeni batterici in assenza di presentazione antigenica da parte delle APC, suggerisce un ruolo per queste cellule nella risposta immunitaria innata contro i patogeni (Mörbe et al., 2021).

3. IL MICROBIOTA INTESTINALE

3.1 Il microbiota intestinale: struttura e funzione

Le superfici corporee a contatto con l'ambiente esterno, compresa la pelle e tutte le mucose (nasale, del cavo orale e gastrointestinale, ecc.) sono colonizzate da un numero enorme di microrganismi, chiamati collettivamente microbiota. La maggior parte di essi risiede nell'intestino, in un continuum di comunità microbiche estremamente dinamiche. In termini di densità microbica, si stima che vi siano circa 10^{12} microrganismi per grammo di contenuto a livello di colon e feci. Tali microrganismi appartengono a tutti e tre i domini della vita: Bacteria, che predominano, Archaea ed Eukarya. I genomi collettivi di batteri e altri microrganismi in questo ecosistema, inclusi funghi, virus, parassiti, sono stati oggetto di un crescente interesse negli ultimi due decenni, facilitato da un rapido sviluppo di tecniche genomiche coltura-indipendenti.

Il microbiota intestinale è caratterizzato da un'enorme diversità filogenetica, con oltre 1000 specie batteriche riscontrate nell'intera popolazione umana, di cui circa 150 presenti nel singolo individuo.

A livelli filogenetici superiori tale biodiversità si riduce, infatti il microbiota intestinale umano è composto da due popolazioni principali appartenenti ai phyla dei Firmicutes e dei Bacteroidetes, che collettivamente costituiscono oltre il 90% dei raggruppamenti filogenetici noti. A queste si aggiungono altri phyla meno abbondanti, ma non per questo meno importanti, quali Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia, le cui abbondanze relative spesso sono inferiori all'1%. Dall'avvento dei metodi coltura-indipendenti è stata evidenziata un'elevata variabilità inter-individuale nella composizione del microbiota intestinale, pur essendo possibile individuare un "core microbico" comune, con determinate attività metaboliche, che caratterizza gli individui sani (Clemente et al. 2012). Le proporzioni relative dei vari phyla si mantengono infatti in equilibrio in condizioni di eubiosi, mentre l'alterazione di una composizione microbica bilanciata, definita disbiosi, è spesso associata a disordini immuno-mediati e metabolici, testimoniando quindi il ruolo importante del microbiota intestinale nel mantenimento dello stato di salute dell'ospite, che va ben oltre le iniziali osservazioni sperimentali sulla rilevanza nel regolare l'accumulo di tessuto adiposo corporeo e il bilancio energetico (Fan and Pedersen, 2021).

Come descritto precedentemente, il microbiota è costituito da una grande varietà di microorganismi, che possono essere funzionalmente distinti in simbionti e patobionti, entrambi fondamentali, in quanto i primi istruiscono il sistema immunitario alla tolleranza, mentre i secondi lo allenano a riconoscere i patogeni. In condizioni di eubiosi, simbionti e patobionti sono presenti in equilibrio. Se tale equilibrio viene alterato, ad esempio per una cura antibiotica, uno dei due gruppi prende il sopravvento, portando l'individuo ad una delle due possibili condizioni estreme: iperstimolazione del sistema immunitario (infiammazione) oppure ipostimolazione (immunodepressione) (Rescigno, 2021).

Il microbioma, definito come il genoma collettivo del microbiota intestinale, contiene circa 3.3 milioni di geni, superando di circa 150 volte il genoma umano, la maggior parte dei quali coinvolti sia nel metabolismo di carboidrati, amminoacidi, cofattori e vitamine, sia nella biosintesi di metaboliti secondari. Grazie a questo enorme patrimonio genetico, i microrganismi intestinali esercitano una profonda influenza sulle risposte nutrizionali, metaboliche e immunitarie dell'ospite, tanto che il microbiota intestinale viene ormai considerato un "organo accessorio" e gli organismi superiori, con il loro bagaglio di microrganismi, vengono definiti "olobionti".

La funzione principale del microbiota intestinale riguarda indubbiamente l'attività metabolica. I batteri intestinali sono, infatti, in grado di produrre nutrienti essenziali quali le vitamine e, soprattutto, rendono possibile l'estrazione di energia dai polisaccaridi complessi, che non sono digeribili dagli enzimi umani presenti nel tratto gastro-intestinale. Il microbiota possiede infatti la capacità metabolica per degradare una vasta gamma di substrati che raggiungono il colon. In particolare, la fermentazione dei polisaccaridi complessi produce, tra le altre sostanze, acidi grassi a catena corta (*Short-Chain Fatty Acids*, SCFA), essenzialmente acido acetico, propionico e butirrico, che svolgono un ruolo chiave e multifattoriale nella fisiologia dell'ospite. Un'altra funzione ascrivibile al microbiota è il cosiddetto effetto barriera, cioè la capacità di contrastare la colonizzazione da parte di enteropatogeni e patogeni opportunisti. I principali meccanismi coinvolti sono sia diretti, quali la competizione per le risorse nutritive e per i siti di adesione alla mucosa intestinale e l'inibizione della crescita batterica, attraverso la creazione di microambienti a pH acido e la produzione di metaboliti quali acetato o batteriocine, sia indiretti, attraverso la stimolazione del sistema immunitario dell'ospite e della maturazione e crescita degli enterociti. Inoltre, è ormai universalmente riconosciuta l'esistenza di un asse intestino-cervello (*gut-brain axis*) che vede un

attivo contributo del microbiota intestinale nella regolazione dell'ansia, del dolore e del comportamento, agendo sulla sintesi di neurotrasmettitori, e un possibile contributo alla fisiopatologia di disordini a livello del sistema nervoso centrale. Il microbiota intestinale è infine in grado di interagire e modulare il sistema endocrino, influenzando fortemente i livelli degli ormoni legati allo stress e dell'insulina, nonché la sensazione di appetito.

3.2 Influenza del microbiota intestinale sul sistema immunitario

Il microbiota intestinale è riconosciuto come un vero e proprio componente integrale del sistema immunitario dell'ospite, capace di calibrare finemente le risposte immunitarie, innate e acquisite, nelle diverse fasi della vita. Infatti, la stretta relazione che si viene ad instaurare tra batteri e cellule immunitarie nell'intestino è determinante per il mantenimento dell'omeostasi immunologica e, soprattutto, per l'"educazione" del sistema immunitario durante le fasi precoci della vita (Salzman, 2014).

Infatti, secondo le teorie più recenti, l'interazione fra microbiota e sistema immunitario servirebbe ad "addestrare", prima e a "tenere allenate", poi, le varie funzioni di quest'ultimo. In particolare, grazie al continuo contatto con i microrganismi del microbiota, con le molecole che essi producono, con quelle che essi elaborano a partire dalle componenti degli alimenti che vengono digeriti, il sistema immunitario si abitua a soddisfare due esigenze apparentemente contrastanti: difendere l'organismo dalle vere minacce, e "tollerare" microbi e molecole che non presentano caratteristiche "a rischio" di provocare danni all'organismo.

Le diverse comunità del microbiota intestinale, caratterizzate da specializzazione metabolica, complementarità e cooperazione, costituiscono un *network* molto complesso d'interazione microbo-microbo e microbo-ospite. L'interazione tra ospite e microbiota è particolarmente attiva, configurandosi come una relazione di tipo simbiotico o mutualistico, dove l'immunità rappresenta il sistema maggiormente coinvolto, soprattutto per quanto concerne il mantenimento dell'equilibrio tra tolleranza e attivazione immunitaria. La sorveglianza immunologica delle popolazioni di microrganismi intestinali coinvolge le proteine recettoriali prima citate, i TLR, che riconoscono i MAMP e i PAMP (Cario, 2005). Questi recettori agiscono in compartimenti cellulari distinti, contribuendo così alla tolleranza verso i batteri commensali e gli antigeni di origine alimentare. Il riconoscimento di questi recettori sulla superficie apicale dell'epitelio (ossia, quella a contatto con il lume intestinale) promuove generalmente tolleranza e adeguato tono infiammatorio; al contrario, l'attivazione di questi stessi recettori sul versante baso-laterale, a contatto con la mucosa sottostante, promuove forti risposte infiammatorie. Numerosi stimoli microbici attivano cascate infiammatorie attraverso vie di trasduzione del segnale che coinvolgono essenzialmente il fattore di trascrizione nucleare NF-κB con conseguente produzione di citochine pro-infiammatorie, quali IL-1 e IL-6, oppure fattori anti-infiammatori più direttamente legati allo spegnimento dell'infiammazione/risposta immunitaria quali IL-10, svolgendo così un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi intestinale.

<u>L'omeostasi immunologica è il risultato di un continuo cross-*talk tra* microbiota e GALT</u>. L'ospite ricava ingenti benefici immunologici e metabolici dalla vicinanza fisica delle popolazioni microbiche dell'intestino e dei tessuti sottostanti, ma al tempo stesso tale prossimità rappresenta una minaccia continua per la salute. Infatti, benché il sistema immunitario sia chiamato ad instaurare il giusto

equilibrio tra la "tolleranza" al microbiota intestinale, mantenendo un adeguato livello di infiammazione di base, e la "vigilanza" nei riguardi di agenti infettivi e patogeni opportunisti, la rottura di tale equilibrio, per esempio a causa di patologie infiammatorie o in seguito all'uso di antibiotici, induce un malfunzionamento della barriera intestinale con conseguente apertura delle giunzioni tra le cellule (sindrome da intestino permeabile, *leaky gut*), che facilita la traslocazione di batteri patogeni o di antigeni dannosi dal lume intestinale alla mucosa sottostante. Questo processo determina l'instaurarsi dell'endotossemia, ossia presenza di LPS in circolo. L'LPS, presente sulla parete dei Gram negativi, è uno dei componenti microbici in grado di agire come attivatori immunitari, ossia è un MAMP che si lega al TLR4 e innesca una risposta di tipo infiammatorio, che da locale diventa sistemica. Il polisaccaride A di *Bacteroides fragilis* innesca invece una risposta di tipo anti-infiammatorio, stimolando la produzione di IL-10 (Treg). Altri batteri, come i *segmented filamentous bacteria* (SFB), sono dei patobionti presenti solo nei primi anni di vita dell'individuo e svolgono un ruolo importante nell'addestramento del sistema immunitario, in particolare nella produzione di IgA nelle mucose del cavo orale e respiratorio, e inducendo la secrezione di IL-17 (Th17) (Rescigno, 2021). Fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi intestinale è il corretto bilanciamento delle diverse sottopopolazioni di linfociti T, elencate nel primo capitolo. In particolare, appare cruciale l'equilibrio Th17/Treg, e tale equilibrio è modulato anche dal microbiota. È fondamentale sottolineare come le interazioni tra microbiota e sistema immunitario possano avere effetti differenti, a seconda che ci si trovi in un contesto di eubiosi o di disbiosi.

Recentemente le nuove tecniche molecolari di sequenziamento hanno permesso l'isolamento nell'intestino umano di alcuni batteri con attività anti-infiammatoria, che destano particolare interesse, soprattutto per le loro possibili applicazioni nell'obesità e nelle malattie infiammatorie intestinali quali ad esempio morbo di Crohn e colite ulcerosa. Tra i più importanti vi sono *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii,* che sono stati definiti "probiotici di nuova generazione", in quanto non ancora disponibili in commercio, ma candidati ad essere impiegati come "bioterapeutici" (O'Toole et al., 2017).

4. NUTRIZIONE E IMMUNITÀ

4.1. La dieta come modulatore del cross-talk microbiota- sistema immunitario

Uno stato di nutrizione adeguato e appropriato e la composizione della dieta, in termini di alimenti, nutrienti e sostanze bioattive, sono fondamentali per il corretto funzionamento del sistema immunitario, che a sua volta è un fine sensore dello stato nutrizionale dell'individuo. Quando il sistema immunitario è attivato per rispondere ad antigeni *non-self*, chiaramente la richiesta di energia e di nutrienti aumenta, e le cellule vanno incontro allo *switch* metabolico cui si è accennato precedentemente (Childs et al., 2019). Alcuni nutrienti hanno ruoli specifici per lo sviluppo e il mantenimento di un efficace sistema immunitario nel corso della vita, o per ridurre l'infiammazione cronica. Ad esempio, l'amminoacido arginina è essenziale per la generazione di ossido nitrico da parte dei macrofagi.

La dipendenza della risposta immunitaria dall'energia, e quindi l'insorgenza di deficit immunitari in seguito a *undernutrition*, ossia malnutrizione per difetto, è nota già da tempo, recentemente invece si è scoperto che anche l'eccessivo consumo di cibo e l'eccessiva assunzione di calorie alterano il

sistema immunitario. Infatti, se da una parte una forte carenza di calorie compromette la funzionalità del sistema immunitario e aumenta il rischio di infezioni (come avviene in particolare nella denutrizione infantile, nei paesi in via di sviluppo), dall'altra, anche uno dieta troppo ricca e sbilanciata verso alimenti ipercalorici porta a conseguenze negative, inducendo uno stato infiammatorio generalizzato e disordini metabolici. Molte malattie metaboliche sono infatti caratterizzate da uno stato di infiammazione cronica sistemica di basso grado, chiamata *metaflammation* (infiammazione metabolica). L'obesità e la *overnutrition,* ossia malnutrizione per eccesso, sono associate a tale stato infiammatorio e portano ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, infarto, diabete di tipo 2 e steatoepatite non alcolica (Viola, 2021).

Come accennato precedentemente, la dieta ha una profonda influenza anche sul microbiota intestinale, agendo sia da modulatore in grado di selezionare specifici gruppi microbici, sia fornendo substrati che possono essere metabolizzati dal microbiota producendo metaboliti che hanno un impatto sullo stato di salute dell'ospite, anche attraverso l'interazione con il sistema immunitario. Esiste pertanto una stretta connessione tra dieta, microbiota intestinale e sistema immunitario, orchestrata da una fine regolazione dei complessi meccanismi alla base di tale *cross-talk*.

4.1.1 Impatto dei principali nutrienti sul microbiota e sul sistema immunitario

Tra i macronutrienti, l'effetto dei carboidrati sul microbiota è quello maggiormente descritto, mentre per proteine e lipidi i meccanismi sono meno definiti. Molti carboidrati complessi sono noti per agire come prebiotici, stimolando selettivamente, a livello dell'intestino, la crescita di microrganismi benefici per la salute umana, quali i Bifidobatteri. Un altro effetto ampiamente descritto riguarda l'aumento del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes mediato da eccesso di lipidi. Anche l'apporto di micronutrienti è fondamentale per il benessere dell'intestino, infatti carenze in vitamine sono state associate ad alterazioni della funzione barriera e della risposta immunitaria del GALT. Tuttavia, è importante sottolineare che le modifiche a carico del sistema immunitario e del microbiota sono associate soprattutto alla composizione della dieta nel suo complesso, e non a specifici alimenti o nutrienti (Garcia-Montero et al., 2021).

L'influenza della dieta nella modulazione del microbiota intestinale è connessa al concetto di "enterotipo". Infatti, nonostante si osservi un'ampia variabilità inter-individuale tra i gruppi batterici presenti nell'intestino, il microbiota della maggior parte degli individui può essere classificato in una di tre varianti o enterotipi, in base ai generi dominanti (*Bacteroides*, *Prevotella*, o *Ruminococcus*), che costituisce un "core" relativamente stabile (Clemente et al. 2012). Tali enterotipi sono associati a regimi dietetici a lungo termine, mentre interventi dietetici a breve termine non sono sufficienti ad alterarli (Gophna, 2011). In particolare, l'enterotipo 1, caratterizzato da una preponderanza del genere *Bacteroides*, in grado di estrarre il massimo dell'energia dalla fermentazione di carboidrati e proteine e di produrre maggior quantità di vitamine B2 (riboflavina), B7 (biotina) e acido ascorbico (vitamina C), è associato a un'alimentazione ricca di proteine e grassi animali e povera di fibre e vegetali, tipica della dieta occidentale. Questo enterotipo può essere correlato ad una maggiore infiammazione intestinale e di conseguenza ad un aumentato stato di infiammazione generale. L'enterotipo 2, dominato dal genere *Prevotella*, in grado di degradare polisaccaridi complessi e di produrre alti livelli di vitamina B1 (tiamina) e vitamina B9 (acido folico), è invece correlato con un'alimentazione ricca di fibre e carboidrati. Infine, l'enterotipo 3 è caratterizzato da una preponderanza di batteri del genere *Ruminococcus* ed è associato a un'alimentazione ricca in

zuccheri semplici. I batteri caratteristici dell'enterotipo 3 sono in grado di colonizzare la mucosa superficiale. Inoltre, sono in grado di consumare zuccheri semplici e potrebbero avere una funzione rilevante nella modulazione del sistema immunitario. L'enterotipo 3 può essere correlato ad una tendenza all'aumento di peso dovuto ad una maggiore facilità ad assorbire carboidrati e zuccheri semplici.

Nonostante la maggior parte dei lavori pubblicati dimostri come il regime alimentare a lungo termine influenza la struttura e l'attività del microbiota intestinale, esistono comunque evidenze che suggeriscono la capacità del microbiota di rispondere a un cambiamento dietetico a breve termine di macronutrienti. Ad esempio, è stato dimostrato che il consumo a breve termine di diete composte interamente da prodotti animali o vegetali altera la struttura della comunità batterica intestinale, minimizzando le differenze inter-individuali. In particolare, l'effetto più marcato è stato riscontrato per la dieta a base di prodotti animali, che determina un aumento di microrganismi bile-tolleranti (*Alistipes*, *Bilophila* e *Bacteroides*) e una diminuzione dei livelli di Firmicutes capaci di metabolizzare polisaccaridi vegetali (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* e *Ruminococcus bromii*) (David et al., 2014).

4.1.2 Impatto dei metaboliti microbici sul sistema immunitario dell'ospite

La maggior parte degli effetti fisiologici esplicati dal microbiota sono mediati da metaboliti prodotti dai batteri stessi o derivati dalla trasformazione microbica di molecole dell'ospite. Il microbiota intestinale possiede infatti un elevato potenziale nel sintetizzare composti bioattivi agendo su molecole di origine endogena o derivanti dalla dieta. Come precedentemente accennato, gli SCFA sono i principali metaboliti derivati dalla fermentazione microbica di polisaccaridi complessi. Mentre propionato e acetato raggiungono il fegato tramite la vena porta e contribuiscono, rispettivamente, alla gluconeogenesi e alla lipogenesi, il butirrato svolge un ruolo chiave nel mantenimento della barriera intestinale e rappresenta inoltre la principale fonte energetica per gli enterociti. Gli SCFA sono a pieno titolo molecole in grado di trasdurre segnali, in quanto ligandi dei recettori accoppiati alla proteina G (*G-Protein Coupled Receptors,* GPCR). Tale interazione genera l'attivazione di vari *signalings* molecolari nelle diverse cellule dell'intestino, volti al rafforzamento della barriera intestinale e all'azione anti-infiammatoria. Ad esempio, le cellule di Paneth vengono stimolate al rilascio di sostanze antimicrobiche; le cellule endocrine intestinali L rilasciano i peptidi della sazietà, *glucagon-like-1* (GLP-1) e peptide YY (PYY); le cellule mucipare vengono stimolate a produrre mucina, mentre nelle cellule epiteliali viene svolto un effetto trofico, favorendo l'espressione delle proteine delle giunzioni e la rigenerazione cellulare. Gli SCFA hanno anche importanti azioni sulle cellule del sistema immunitario sia innato che acquisito presenti a livello intestinale, aumentando i livelli di espressione di IL-10 e favorendo il differenziamento delle cellule Treg. Gli SCFA sono anche modulatori epigenetici, in quanto agiscono come inibitori degli enzimi istone-deacetilasi (con conseguente acetilazione degli istoni e attivazione della trascrizione di particolari geni, tra cui il fattore di trascrizione specifico delle cellule Treg, Foxp3), che porta ad un fenotipo anti-infiammatorio, con inibizione di NF-κB. In altri contesti è stato invece osservato come gli SCFA possano avere effetti opposti, pro-infiammatori, soprattutto in presenza di LPS o TNF-α. Questa osservazione di nuovo dimostra come una stessa molecola possa avere effetti benefici o dannosi, a seconda delle concomitanti condizioni di eubiosi o disbiosi (Garcia Montero et al., 2021; Gasaly et al., 2021).

Il microbiota svolge un importante ruolo nel metabolismo degli acidi biliari, e recentemente si è compreso che gli acidi biliari possono agire anche come ormoni, influenzando così la fisiologia e il metabolismo dell'intero organismo. Gli acidi biliari primari, essenzialmente acido colico e chenodesossicolico, vengono prima coniugati con taurina e glicina nel fegato, e poi escreti nella bile. Rilasciati nel duodeno dopo un pasto abbondante, vengono per la quasi totalità riassorbiti dalla mucosa intestinale e tornano al fegato (circolo enteroepatico). Una piccola percentuale, stimata intorno al 5%, raggiunge il colon, dove avviene la deconiugazione ad opera degli enzimi batterici *bile salt hydrolases* (BSH). Dagli acidi biliari deconiugati si formano poi gli acidi biliari secondari, tramite diverse tipologie di reazioni chimiche. Il profilo di tali composti è molto variegato, tanto che nelle feci di un individuo si possono trovare oltre 20 diversi acidi biliari secondari. E' stato osservato che la tipologia di acidi biliari secondari che si formano è determinata dal profilo del microbiota, esiste quindi una relazione dinamica tra acidi biliari e microbiota, che può essere modificata dal tipo di dieta, causando effetti benefici o nocivi sul metabolismo dell'ospite. In generale, ridotti livelli di acidi biliari nel lume intestinale favoriscono la proliferazione di batteri Gram-negativi, tra i quali sono inclusi diversi patogeni; aumentati livelli di acidi biliari nell'intestino favoriscono invece batteri Gram-positivi appartenenti ai Firmicutes. Pertanto, il metabolismo degli acidi biliari da parte del microbiota intestinale può favorire la salute oppure l'insorgenza della malattia, a seconda della quantità e del tipo di acidi biliari secondari prodotti. Ad esempio, la disbiosi che si instaura nelle malattie infiammatorie intestinali porta ad una diminuzione di alcune attività enzimatiche implicate nel metabolismo degli acidi biliari, e quindi ad una diversa composizione del pool di queste molecole. Le alterazioni nella produzione di acidi biliari associate alla disbiosi portano ad una perdita dell'integrità intestinale e ad aumento della permeabilità e della traslocazione batterica. Potremmo quindi guardare a questo fenomeno come ad un circolo vizioso, in cui una malattia porta ad una disbiosi, che porta a sua volta ad un pool di acidi biliari alterato in grado di peggiorare lo stato di malattia. Dall'altra parte, si sta anche delineando un possibile uso di alcuni acidi biliari secondari come nuove terapie per alcune patologie infiammatorie (Busnelli et al., 2017). Studi recenti hanno inoltre rivelato che gli acidi biliari secondari esercitano una gamma molto più ampia di attività biologiche di quelle inizialmente note. Infatti è stato loro attribuito un ruolo come molecole segnale in grado di attivare un ampio pannello di recettori, precedentemente ritenuti "orfani". Questi includono dei recettori nucleari, quali il recettore farnesoide X (FXR), e recettori accoppiati a proteine G, quali TGR5. Tali recettori sono entrambi presenti nelle cellule intestinali, e una volta attivati esplicano importanti attività immunomodulatorie, agendo sia sul differenziamento dei macrofagi da M1 a M2, sia sul bilanciamento Th17/Treg, sia sulla produzione di citochine (Garcia Montero et al., 2021; Gasaly et al., 2021).

Infine, i metaboliti del triptofano sono un'altra importante classe di molecole di derivazione microbica. Il triptofano è un amminoacido essenziale, che deve essere assunto quindi con la dieta. È un importante precursore di metaboliti sia microbici sia dell'ospite. Il triptofano può seguire tre diversi percorsi metabolici, che portano alla formazione di serotonina, di chinurenina o di indolo e suoi derivati, che rappresentano i ligandi dell'*aryl hydrocarbon receptor* (AhR). In particolare, il principale metabolita microbico è l'indolo, anche se i processi e i pathways metabolici sono complessi e molteplici. I derivati dell'indolo sono considerati un componente chiave per l'omeostasi intestinale, in quanto agiscono sul rinnovamento epiteliale e sull'integrità della barriera attraverso l'attivazione degli AhR, espressi su molti tipi di cellule immunitarie, come IELs, cellule Th17, ILCs, macrofagi, cellule dendritiche e neutrofili. Il principale effetto è la produzione da parte delle ILCs di IL-22, che a sua volta regola il metabolismo migliorando la sensibilità all'insulina, modulando il

metabolismo lipidico nel tessuto adiposo e nel fegato, e promuovendo l'integrità della barriera intestinale. I metaboliti dell'indolo possono anche promuovere il riprogrammamento Th17/Treg (Garcia Montero et al., 2021; Gasaly et al., 2021).

4.2 Confronto tra diversi profili dietetici: la Western Diet e la Dieta Mediterranea come modelli di alimentazione insalubre e virtuoso

La letteratura scientifica descrive la dieta come il fattore maggiormente caratterizzato in grado di plasmare la composizione del microbiota intestinale e il sistema immunitario. Lo stato nutrizionale di un individuo e la composizione della dieta, in termini di alimenti, nutrienti e sostanze bioattive, condizionano infatti l'immunità. Una recente analisi di revisione ha evidenziato gli effetti di diversi regimi dietetici sulla composizione del microbiota intestinale (Rinninella et al., 2019), prendendo in considerazione dieta vegetariana/vegana, dieta priva di glutine, dieta chetogenica, dieta *low FODMAP* (cioè a basso contenuto di carboidrati e polioli altamente fermentabili ma poco assorbibili), dieta occidentale (*Western Diet*) e dieta mediterranea. I risultati sono schematizzati nella Figura 2.

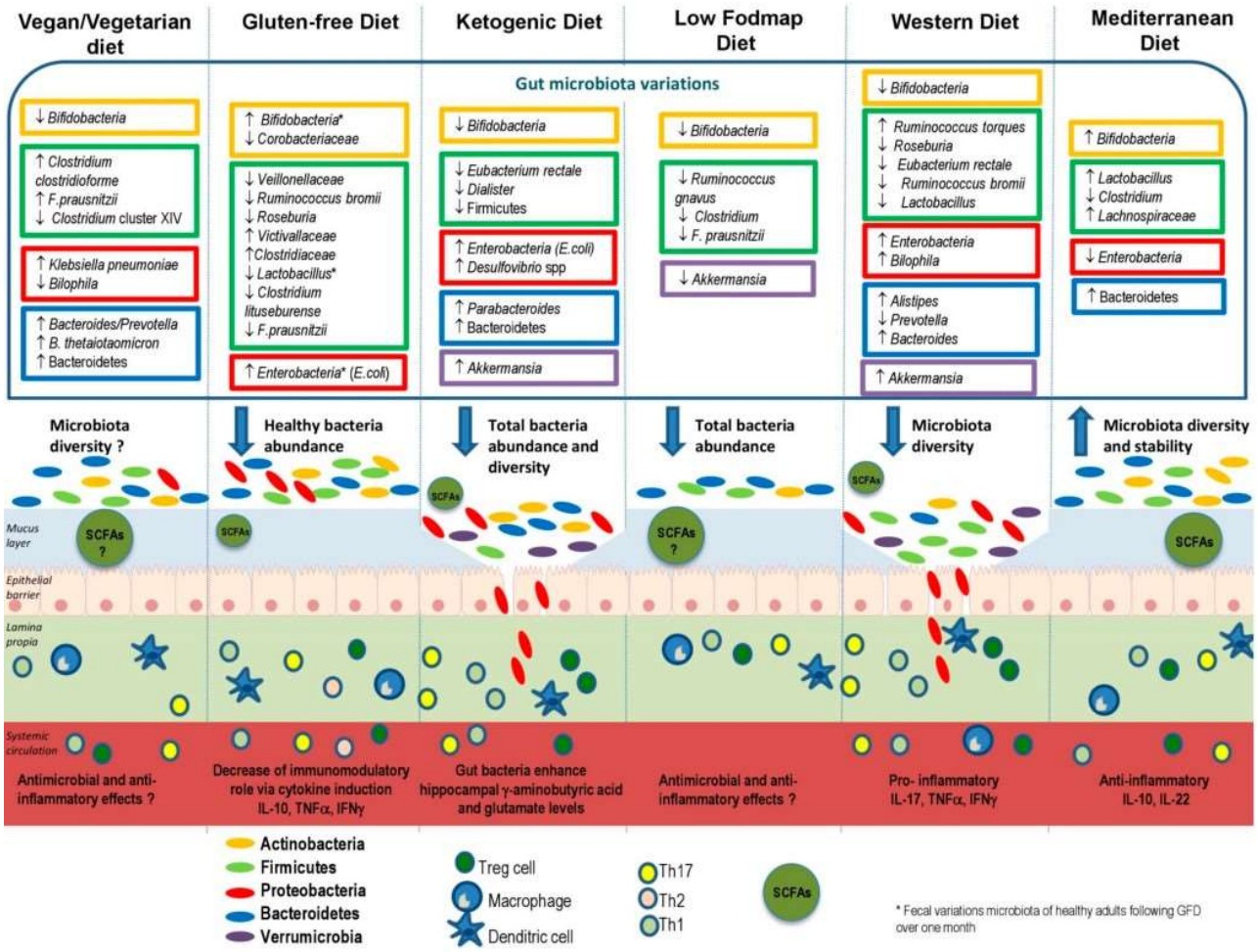

Figura 2. Effetto di diversi profili dietetici su microbiota intestinale, strato di muco e cellule immunitarie (da: Rinninella et al., 2021).

Complessivamente, i regimi dietetici restrittivi (dieta priva di glutine, dieta chetogenica, dieta *low FODMAP*) hanno effetti negativi sul microbiota intestinale, in termini di riduzione di biodiversità e alterazione dell'eubiosi, con conseguenze anche sull'integrità dell'epitelio intestinale (specialmente per quanto riguarda la dieta chetogenica) e sullo stato di infiammazione. Tra i regimi alimentari, le evidenze più consistenti riguardano la dieta occidentale e la dieta mediterranea, che saranno prese in considerazione in questa trattazione come esempi, rispettivamente, di alimentazione insalubre e virtuosa.

La *Western Diet* è tipicamente descritta come una dieta ad alto contenuto calorico e ricca di alimenti ultra-processati con elevati livelli di zuccheri, grassi saturi e trans, sale e additivi alimentari, mentre i carboidrati complessi, fibre, vitamine, gli acidi grassi omega-3 e minerali ed altre molecole bioattive (come i polifenoli) sono scarsamente presenti. Gli effetti principali di tale regime alimentare riguardano l'innalzamento dei livelli di glucosio e insulina plasmatici, con conseguente aumento dell'assunzione e accumulo di lipidi nel tessuto adiposo, che induce un rapido incremento di peso rispetto a diete più bilanciate. Inoltre, recenti studi su roditori e sull'uomo hanno stabilito che il modello alimentare della dieta occidentale è associato a livelli elevati di biomarcatori infiammatori, suggerendo un'azione diretta o indiretta sul sistema immunitario (Christ et al., 2019).

Per comprendere gli effetti sfavorevoli della dieta occidentale è fondamentale chiarire il concetto di "matrice alimentare", che si basa sul principio che i diversi composti presenti negli alimenti interagiscono in modo coordinato nel corpo umano, determinando gli effetti positivi o negativi di ciascun alimento. Pertanto, sebbene abbiano contenuti simili di macronutrienti, dieta mediterranea e dieta occidentale differiscono in termini di matrici alimentari.

Gli alimenti e le bevande ultra-processati, classificati in base alla natura, all'estensione e allo scopo della lavorazione, sono considerati un importante segno distintivo della dieta occidentale e un elevato consumo di questi alimenti sembra essere correlato a un aumento del rischio di morbilità. Gli alimenti ultra-processati sono prodotti altamente redditizi, molto appetibili e pronti al consumo, composti principalmente da ingredienti non abitualmente presenti nei "cibi reali" (ad esempio oli idrogenati/de-esterificati o additivi progettati per fornire le caratteristiche precedentemente menzionate). La scarsa e poco complessa matrice di questi alimenti, unitamente al loro ridotto contenuto di fibre, genera un ambiente sfavorevole nell'intestino e nel microbiota, portando quindi a disbiosi e alterazioni immunitarie.

Perciò, la *Western Diet*, intesa anche come scorretto stile di vita, indurrebbe processi infiammatori di basso grado, che costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di varie malattie croniche infiammatorie, predisponendo l'individuo all'instaurarsi dell'infiammazione metabolica, attraverso vari meccanismi, che agiscono a livello del microbiota e della permeabilità intestinale (Christ and Latz, 2019). L'azione sul microbiota porta all'insorgenza di disbiosi, che può essere intesa sia come tassonomica (gruppi microbici), ma soprattutto come metabolica (funzionale). L'aumento dei batteri patogeni causa anche un aumento di metaboliti pro-infiammatori, che possono influenzare la risposta a livello del GALT, con il quale sono intimamente legati. Il GALT fa parte della complessa barriera intestinale, che consta di una barriera fisica esterna (il muco e l'epitelio intestinale), e la barriera immunologica interna. Il GALT regola le funzioni della barriera esterna, producendo molecole antimicrobiche, anticorpi e citochine. Quando si verificano anomalie in tali interazioni, la permeabilità intestinale può aumentare e si ha il fenomeno del *leaky gut*, che può portare all'endotossemia metabolica. Ma l'infiammazione metabolica nasce soprattutto a livello del tessuto

adiposo bianco. Esso è costituito dagli adipociti, cellule quasi interamente formate da un'unica grande goccia lipidica. Gli adipociti rilasciano numerose adipochine, molecole simili alle citochine, che vengono prodotte in risposta a cambiamenti nell'accumulo di lipidi e all'infiammazione locale e sistemica. Le adipochine possono essere sia pro- che anti-infiammatorie e svolgono un ruolo fondamentale nel collegare il metabolismo con la funzione immunitaria. Negli individui con stato metabolico normale, la quantità di adipochine pro- e anti-infiammatorie, in particolare leptina e adiponectina, è in equilibrio. In tali condizioni infatti, nel tessuto adiposo predominano i linfociti Th2, le cellule Treg e i macrofagi con fenotipo M2. Le cellule Treg secernono IL-10 e stimolano anche la secrezione di IL-10 da parte dei macrofagi. Gli eosinofili secernono IL-4 e IL-13 e contribuiscono ulteriormente al fenotipo anti-infiammatorio e insulino-sensibile. Una dieta ipercalorica a lungo termine causa un aumento del numero e delle dimensioni degli adipociti, che diventano ipertrofici e disfunzionali, e cominciano a secernere adipochine pro-infiammatorie, soprattutto TNF-α. Inoltre, le cellule immunitarie circolanti, soprattutto monociti, vengono reclutati dal circolo sanguigno in risposta a segnali chemiotattici (in particolare *monocyte chemoattractant protein* 1, MCP-1) prodotti nel tessuto adiposo, vi trasmigrano, si differenziano in macrofagi e polarizzano verso uno stato altamente pro-infiammatorio, subendo uno *switch* fenotipico da M2 a M1. Tali macrofagi M1 secernono citochine pro-infiammatorie, quali TNF-α, IL-1β, IL-6, che agiscono in modo paracrino, inducendo anche dei cambiamenti nelle popolazioni di linfociti T, con una diminuzione di Treg e un aumento delle cellule Th1, che secernono a loro volta citochine pro-infiammatorie, auto-alimentando così lo stato infiammatorio, che poi da locale diventa sistemico, in quanto le citochine e le chemiochine dal tessuto adiposo possono anche essere rilasciate nella circolazione e funzionare in modo endocrino, promuovendo l'infiammazione in altri tessuti e causando anche l'insorgenza della resistenza all'insulina e degli altri disturbi metabolici associati all'obesità (Osborn and Olefsky, 2012). Gli adipociti del tessuto adiposo viscerale sono metabolicamente molto attivi e molto sensibili alla lipolisi, per cui in seguito ad un prolungato bilancio calorico positivo si generano quantità molto elevate di acidi grassi liberi, che vengono rilasciati nel sistema portale. L'insulino-resistenza deriva fondamentalmente dall'eccesso di acidi grassi liberi in circolo e dall'eccesso di TNF-α nel tessuto adiposo. Entrambi determinano il blocco funzionale del recettore insulinico e della trasduzione del segnale ad esso associata.

È noto che diversi componenti della *Western Diet* determinano uno stato infiammatorio attraverso l'attivazione della risposta immunitaria innata, ad esempio il colesterolo in eccesso è considerato la principale causa di infiammazione nel processo aterosclerotico. Inoltre, un eccesso di cristalli di colesterolo libero causa danni ai lisosomi, con successiva attivazione dell'inflammasoma NLRP3, un complesso multiproteico che induce l'attivazione delle citochine pro-infiammatorie IL-1β e IL-18, che danno luogo ad una risposta sistemica caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico di basso grado. Esso inoltre promuove un microambiente che favorisce l'insulino-resistenza e l'esordio di patologie ad esso correlate, incluso il cancro al colon-retto. Anche gli acidi grassi saturi veicolati tramite il consumo eccessivo di alimenti di origine animale hanno effetti citotossici e possono attivare lo stress del reticolo endoplasmatico oltre che attivare, come il colesterolo, l'inflammasoma NLRP3. Teorie più recenti suggeriscono che gli acidi grassi saturi inducano disbiosi e conseguente rilascio di metaboliti che alterano la permeabilità intestinale, inducendo endotossemia metabolica. Dal punto di vista tassonomico, un eccesso di grassi causa un aumento del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes, mentre alcuni oli non raffinati, come l'olio di palma, possono causare un decremento di *Akkermansia muciniphila* e *Clostridium leptum*. Attraverso il consumo di carne rossa, uova e prodotti lattiero-caseari ricchi di grassi, le L-carnitina e fosfatidilcolina introdotte con la dieta

vengono convertite nel metabolita pro-aterogeno TMAO (trimetilammina-N-ossido) attraverso un processo a due stadi, che comprende prima un processo di fermentazione in ambiente anaerobico da parte del microbiota intestinale e poi un'ossidazione catalizzata dall'enzima epatico Monoossigenasi contenente Flavina 3. Il TMAO è un metabolita coinvolto nell'attivazione di macrofagi infiammatori e nella formazione delle cellule schiumose della placca aterosclerotica, contribuendo così all'aumento del rischio cardiovascolare (Christ et al., 2019). Il consumo di quantità eccessive di carni rosse porta anche ad elevate quantità di ferro-eme, che è stato associato ad alterazione di alcuni gruppi batterici tra cui *E. coli* e *Bacteroides fragilis*. In generale, negli individui che si alimentano con *Western Diet* i livelli dei generi batterici in grado di metabolizzare i polisaccaridi vegetali, come *Roseburia, Eubacterium, Ruminococcus* e *Prevotella* risultano sottorappresentati, mentre aumenta l'abbondanza relativa di microrganismi bile-tolleranti.

Il concetto di dieta mediterranea è stato sviluppato per descrivere le abitudini alimentari seguite dalle popolazioni del bacino mediterraneo, principalmente Grecia e Italia meridionale. La dieta mediterranea si basa sul consumo di frutta, verdura, ortaggi, legumi, frutta secca, pesce, olio d'oliva e cereali integrali che nel loro insieme apportano una combinazione di carboidrati complessi, acidi grassi polinsaturi e molecole bioattive, quali polifenoli e altri antiossidanti. È inoltre caratterizzata da un basso consumo di proteine di origine animale. Un gran numero di studi epidemiologici ha dimostrato che la dieta mediterranea è associata ad un allungamento dell'età media, e ad una minore prevalenza di malattie connesse ad infiammazione cronica, come cardiopatia coronarica, diabete e alcune forme di cancro. Tale effetto protettivo appare essere mediato da molte molecole presenti in questi alimenti, come gli acidi grassi polinsaturi omega-3 (Rogero and Calder, 2018) e i polifenoli (Yahfoufi et al 2018), oltre che, naturalmente, la fibra. In particolare, gli omega 3 contribuiscono a bilanciare il rapporto Firmicutes/Bacteroidetes e all'aumento di bifidobatteri e *Lachnospiraceae,* mentre alcuni polifenoli, ad esempio resveratrolo o idrossitirosolo, sono stati descritti come modulatori di gruppi batterici favorevoli alla salute umana. Alcuni piani di intervento nutrizionale sono stati proposti come approccio terapeutico allo scopo di migliorare la composizione del microbiota e lo stato del sistema immunitario, e sono stati condotti numerosi studi relativamente all'impatto della dieta mediterranea sul microbiota intestinale, aprendo la prospettiva di un possibile impiego di questo regime alimentare per modulare il microbiota, indirizzandolo verso un profilo sano. È infatti dimostrato che l'aderenza alla dieta mediterranea correla con uno stato di eubiosi, in cui membri del phylum Bacteroidetes e batteri benefici appartenenti al gruppo dei clostridi aumentano, mentre i Proteobacteria e le *Bacillaceae* diminuiscono. Inoltre, si è osservato un aumento dei livelli di batteri lattici (prevalentemente lattobacilli e bifidobatteri) e, più in generale, un aumento di biodiversità e stabilità del microbiota intestinale, intesa come maggiore resilienza nei confronti di possibili perturbazioni. Uno studio con soggetti affetti da obesità ha inoltre osservato che il trattamento con dieta mediterranea aumentava l'abbondanza dei batteri intestinali produttori di SCFA *Roseburia* e *Oscillospira* (Haro et al., 2016).

La Figura 3 riassume schematicamente le principali componenti nutrizionali caratteristiche della dieta mediterranea e *Western*, e i loro effetti sulla barriera intestinale.

In conclusione, la dieta mediterranea, ricca di alimenti di origine vegetale, apporta polifenoli, grassi di elevata qualità (monoinsaturi quali l'acido oleico e polinsaturi ad alto contenuto di omega 3), micronutrienti, come vitamine e oligoelementi, e fibre alimentari che, veicolati da una matrice alimentare adeguata e completa, esplicano le loro proprietà benefiche nel mantenimento dell'eubiosi del microbiota intestinale e dei suoi metaboliti, insieme all'integrità della barriera

intestinale e alla tolleranza immunitaria. Al contrario, la *Western Diet* e gli alimenti ultra-trasformati, caratterizzati da bassi livelli di fibre alimentari o micronutrienti, presentano una pletora di componenti nutrizionali, tra cui carboidrati raffinati, grassi di scarsa qualità (acidi grassi trans e un rapporto eccessivo omega 6/omega 3), sale e additivi poco salutari (principalmente dolcificanti), e infine consumo eccessivo di carni rosse e lavorate. Inoltre, comprendono una matrice alimentare povera che causa effetti dannosi sulla barriera intestinale, portando ad aumento di permeabilità, disbiosi e profili di metaboliti alterati, con conseguente infiammazione locale, endotossemia sistemica e infiammazione cronica.

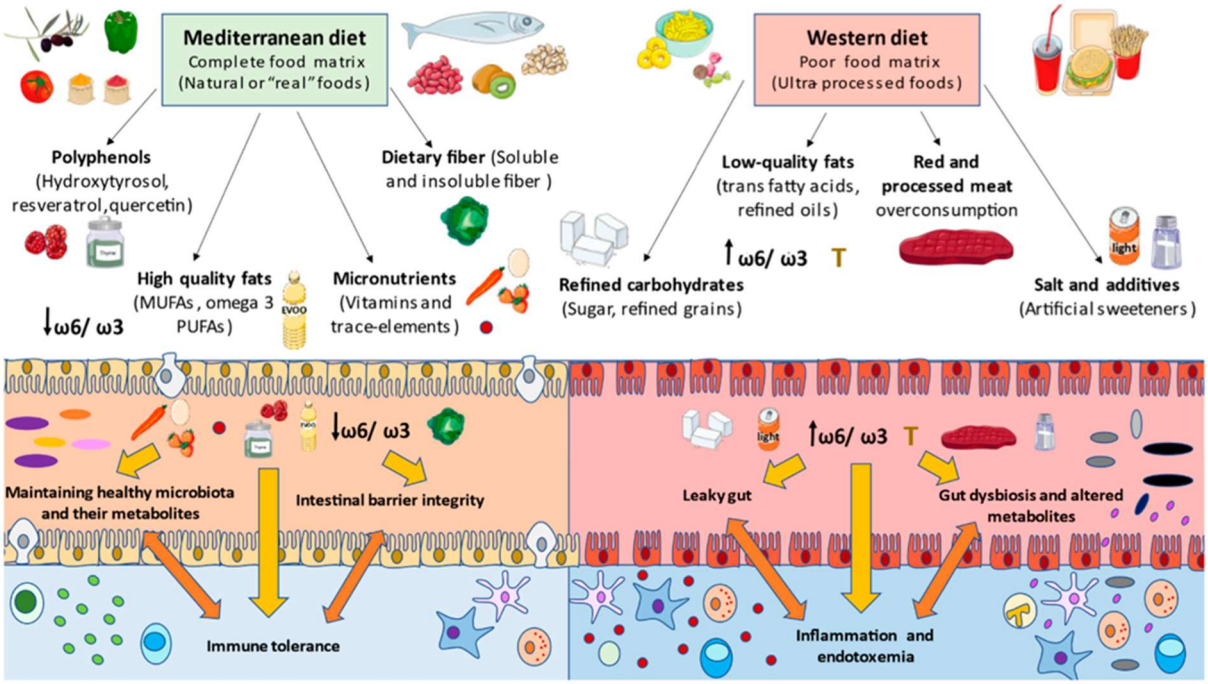

Figura 3. Confronto tra i principali nutrienti della dieta mediterranea e della *Western Diet*: come influenzano il microbiota intestinale e il sistema immunitario (da Garcia-Montero et al., 2021).

4.3 Diete mirate al microbiota intestinale in grado di modulare il sistema immunitario umano: esempio di un caso-studio recentemente pubblicato

Da quanto emerso nella presente trattazione, la dieta è in grado di modulare il microbiota intestinale, che a sua volta può avere un impatto sul sistema immunitario. Una logica conseguenza di queste premesse è pertanto domandarsi in quale misura diete mirate al microbiota possano avere un effetto anche sul sistema immunitario. In un recente lavoro (Wastyk et al., 2021) pubblicato sulla prestigiosa rivista *Cell* e ampiamente ripreso dalla stampa divulgativa, uno studio clinico prospettico randomizzato multiomico, finalizzato a comparare gli effetti di una dieta ricca di fibre con una ricca di alimenti fermentati, ha dimostrato una stretta connessione tra dieta, microbiota e sistema

immunitario in una ristretta coorte di adulti sani. Per tale motivo questo lavoro viene qui descritto come *case study* di particolare rilevanza per le tematiche trattate. In particolare, lo studio, condotto su piccola scala, si è basato su due interventi dietetici mirati al microbiota, uno ricco di fibre vegetali, l'altro di alimenti fermentati (quali yogurt, kefir, kimchi e altre verdure fermentate, tè kombucha), andando a verificare l'impatto sulla composizione del microbioma e sul sistema immunitario di 36 adulti sani (allocati in 18 soggetti/gruppo). La scelta di tali componenti dietetici risiede nel fatto che entrambi sono noti per interagire con il microbiota intestinale e per avere un'influenza positiva sulla salute umana. Infatti, mentre le diete ricche di fibre sono state associate a tassi di mortalità più bassi, il consumo di cibi fermentati sembra contribuire a ridurre il rischio di alcune malattie non trasmissibili. Dal punto di vista sperimentale, la durata complessiva dello studio è stata di 17 settimane, di cui: 3 di pre-intervento (*Baseline*), seguite da 10 di intervento, a loro volta ripartite in 4 settimane di graduale incremento del consumo dei rispettivi alimenti caratterizzanti (*Ramp*) e da 6 settimane successive di mantenimento di livelli elevati di consumo (*Maintenance*), e infine 4 settimane di post-intervento durante le quali i soggetti potevano mantenere il rispettivo profilo dietetico al livello desiderato, ossia potevano riprendere la loro alimentazione abituale (*Choice*). Il gruppo dei cibi fermentati ha aumentato la loro assunzione da una media di 0,4 porzioni a 6 porzioni ogni giorno, mentre il gruppo ad alto contenuto di fibre ha aumentato la loro assunzione da 21,5 g a 45,1 g ogni giorno. Campioni fecali e di sangue, prelevati a specifici *time points*, sono stati impiegati per condurre approfondite analisi *-omiche* sia del microbiota, in termini di composizione tassonomica e di metaboliti, sia del profilo immunitario dell'ospite, in termini di livelli di citochine circolanti e di *signaling* cellulare (Figura 4).

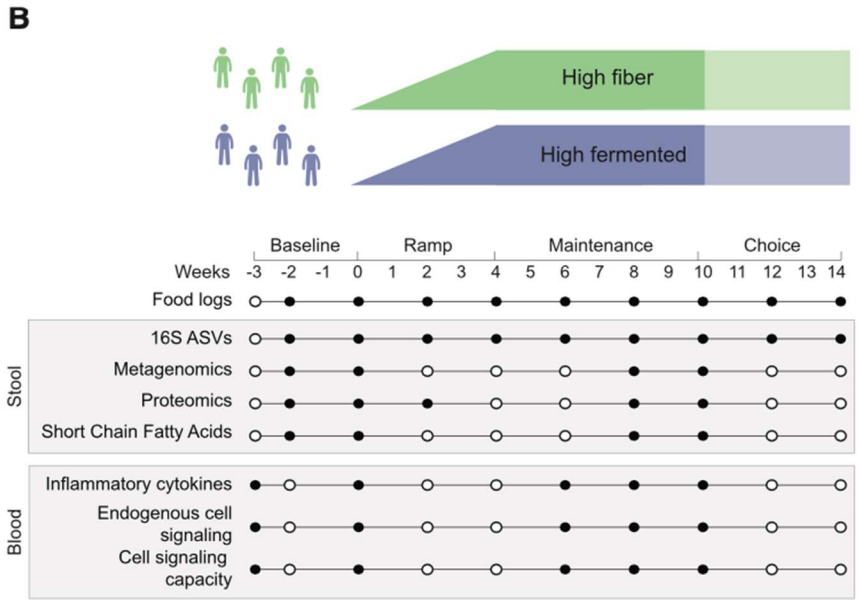

Figura 4. Rappresentazione schematica del protocollo sperimentale del caso-studio descritto (da: Wastyk et al., 2021).

I risultati dello studio hanno mostrato che il consumo di elevati livelli di fibre o di alimenti fermentati influenza il microbiota e la fisiologia dell'ospite in modi differenti. In particolare, la dieta ricca di fibre non ha incrementato sostanzialmente la biodiversità microbica (contrariamente all'atteso), ma ha portato all'aumento degli enzimi microbici deputati alla degradazione dei carboidrati (*Carbohydrate-Active Enzymes, CAZymes*) e ad una modificazione nel profilo degli SCFA. Per quanto riguarda l'impatto sul sistema immunitario, gli autori dello studio non hanno osservato una risposta generalizzata in tutto il gruppo, identificando invece distinte "traiettorie immunologiche" in diversi sottogruppi, con un sottogruppo ad "alta infiammazione" che mostrava un aumento dell'attivazione immunitaria di base associato a minore diversità microbica, e due sottogruppi a "bassa infiammazione" che mostravano una diminuzione nell'attivazione immunitaria di base, associata a maggiore diversità del microbiota. I risultati più interessanti sono emersi dal consumo di alimenti fermentati, che ha portato non solo ad un incremento significativo della biodiversità del microbiota intestinale, ma anche ad una diminuzione di diversi markers infiammatori, riscontrabile in tutto il gruppo (Figura 4). In particolare, sono state identificate 19 (su 93 totali) citochine, chemiochine e altre proteine sieriche infiammatorie, tra cui IL-6 e IL-12b, che sono diminuite durante l'intervento con alimenti fermentati. Inoltre, sono stati osservati minori livelli di attivazione in 14 su 60 *signalings* immunitari analizzati. È interessante notare che soltanto una minima percentuale di taxa microbici fecali riscontrati al termine dell'intervento erano comuni a quelli di origine alimentare, suggerendo che l'aumento della biodiversità non era dovuto all'ingestione di microrganismi alimentari, ma ad effetti indiretti del loro consumo nel rimodellamento del microbiota dell'ospite.

In conclusione, i risultati di questo lavoro (Figura 5), benché condotto su piccola scala, indicano che gli alimenti fermentati potrebbero essere preziosi per contrastare la ridotta diversità del

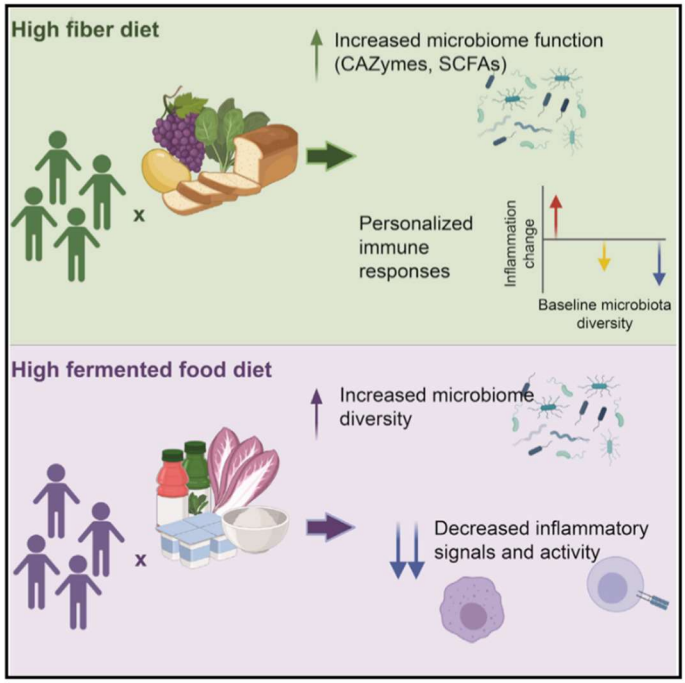

Figura 5. Riassunto schematico dei principali risultati osservati con le due diverse diete nel caso-studio descritto (da: Wastyk et al., 2021).

microbioma e l'aumento dello stato infiammatorio tipici delle società industrializzate, e che la malleabilità del microbioma umano, la sua integrazione con il sistema immunitario e la sua reattività alla dieta lo rendono un obiettivo altamente promettente per interventi terapeutici e/o preventivi.

Referenze bibliografiche

Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and molecular immunology. 2018. Elsevier 9th ed. ISBN: 9780323479783

Alwarawrah Y., Kiernan K., MacIver N.J. Changes in Nutritional Status Impact Immune Cell Metabolism and Function. 2018. *Front. Immunol.* 9:1055. doi: 10.3389/fimmu.2018.01055

Bellanti J.A. (Ed). Immunology IV: Clinical Applications in Health and Disease. I Care Press, Bethesda, MD, 2012.

Busnelli M., Manzini S., Parolini C., Chiesa G. Interazione tra gli acidi biliari e il microbiota intestinale: implicazioni fisiopatologiche. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2017; 8 (3):22-35.

Cario E. Bacterial interactions with cells of the intestinal mucosa: Toll-like receptors and NOD2. *Gut* 2005. 54(8):1182-93.

Childs C.E., Calder P.C., Miles E.A. Diet and Immune Function. *Nutrients* 2019. 11(8):1933. doi: 10.3390/nu11081933

Christ A., Latz E. The Western lifestyle has lasting effects on metaflammation. *Nat Rev Immunol.* 2019. 19(5):267-8. doi: 10.1038/s41577-019-0156-1

Christ A., Lauterbach M., Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity* 2019. 51(5):794-811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.020

Clemente J.C., Ursell L.K., Parfrey L.W., Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012. 148(6):1258-70. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035

David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., Ling A.V., Devlin A.S., Varma Y., Fischbach M.A., Biddinger S.B., Dutton R..J, Turnbaugh P.J. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014. 505(7484):559-63. doi: 10.1038/nature12820

Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. 19:55–71. doi: 10.1038/s41579-020-0433-9

García-Montero C., Fraile-Martínez O., Gómez-Lahoz A.M., Pekarek L., Castellanos A.J., Noguerales-Fraguas F., Coca S., Guijarro L.G., García-Honduvilla N., Asúnsolo A., Sanchez-Trujillo L., Lahera G., Bujan J., Monserrat J., Álvarez-Mon M., Álvarez-Mon M.A., Ortega M.A. Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota-Immune System Interplay. Implications for Health and Disease. *Nutrients* 2021. 13(2):699. doi: 10.3390/nu13020699

Gasaly N., de Vos P., Hermoso M.A. Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation. *Front Immunol.* 2021. 12:658354. doi: 10.3389/fimmu.2021.658354

Gophna U. Microbiology. The guts of dietary habits. *Science* 2011. 334(6052):45-6. doi: 10.1126/science.1213799

Haro C., Montes-Borrego M., Rangel-Zuniga O.A., Alcala-Diaz J.F., Gomez-Delgado F., Perez-Martinez P., Delgado-Lista J., Quintana-Navarro G.M., Tinahones F.J., Landa B.B., et al. Two Healthy Diets Modulate

Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101:233–42. doi: 10.1210/jc.2015-3351

Lee G.R. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. 19(3):730. doi: 10.3390/ijms19030730

Mörbe U.M., Jørgensen P.B., Fenton, T.M. von Burg N., Riis L.B., Spencer J., Agace W.W. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. *Mucosal Immunol.* 2021. 14:793–802. doi: 10.1038/s41385-021-00389-4

Netea M.G. Training innate immunity: The changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur. J. Clin. Investig.* 2013. 43: 881–4. doi: 10.1111/eci.12132

Netea M.G., Domínguez-Andrés J., Barreiro L.B., Chavakis T., Divangahi M., Fuchs E., Joosten L.A.B., van der Meer J.W.M., Mhlanga M.M., Mulder W.J.M., Riksen N.P., Schlitzer A., Schultze J.L., Stabell Benn C., Sun J.C., Xavier R.J., Latz E. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2020. 20(6):375-88. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6

O'Toole, P.W.; Marchesi, J.R.; Hill, C. Next-Generation Probiotics: The Spectrum from Probiotics to Live Biotherapeutics. *Nat. Microbiol.* 2017. 2:17057. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.57

Osborn O. and Olefsky J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat. Med.* 2012. 18(3):363-74. doi: 10.1038/nm.2627

Parkin J., Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet* 2001. 357(9270):1777-89. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04904-7

Rescigno M. Microbiota, arma segreta del sistema immunitario. Ed. Vallardi, 2021.

Rinninella E., Cintoni M., Raoul P., Lopetuso L.R., Scaldaferri F., Pulcini G., Miggiano G.A.D., Gasbarrini A., Mele M.C. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients* 2019. 11(10):2393. doi: 10.3390/nu11102393

Rogero M.M., Calder P.C. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients* 2018. 10:432. doi: 10.3390/nu10040432

Salzman N.H. The role of the microbiome in immune cell development. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. 113(6):593-8.

Silva-Sanchez A. and Randall T.D. Anatomical Uniqueness of the Mucosal Immune System (GALT, NALT, iBALT) for the Induction and Regulation of Mucosal Immunity and Tolerance. *Mucosal Vaccines* 2020:21–54. doi: 10.1016/B978-0-12-811924-2.00002-X

Yahfoufi N., Alsadi N., Jambi M., Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients* 2018. 10(11):1618. doi: 10.3390/nu10111618

Venter C., Eyerich S., Sarin T., Klatt K.C. Nutrition and the immune system: a complicated tango. *Nutrients* 2020. 19;12(3):818. doi: 10.3390/nu12030818

Viola A. Danzare nella tempesta. Ed. Feltrinelli, 2021.

Wastyk H.C., Fragiadakis G.K., Perelman D., Dahan D., Merrill B.D., Yu F.B., Topf M., Gonzalez C.G., Van Treuren W., Han S., Robinson J.L., Elias J.E., Sonnenburg E.D., Gardner C.D., Sonnenburg J.L. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 2021; 184(16):4137-53. doi: 10.1016/j.cell.2021.06.019

COVID-19 E COMPOSIZIONE CORPOREA

Angela Polito, Lorenzo Barnaba, Donatella Ciarapica, Maria Mattera, Andrés Peñalosa

1. Introduzione
2. Meccanismi coinvolti nella relazione tra composizione corporea e COVID-19
   2.1 Malnutrizione per Difetto
   2.2 Sarcopenia
   2.3 Malnutrizione per Eccesso
      2.3.1 Grasso corporeo -stato infiammatorio – virus Sars-CoV-2
      2.3.2 Recettore ACE2 e virus Sars-CoV-2
3. Stato nutrizionale, composizione corporea e COVID-19
4. COVID-19 e obesità in bambini e adolescenti
5. COVID-19 e attività fisica
6. Conclusioni

1. INTRODUZIONE

Il coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è il responsabile della malattia COVID-19 (Corona Virus Disease -19), la cui gravità e rapida diffusione nel mondo hanno indotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a dichiararla "*pandemia*" l'11 marzo del 2020. Al 26 ottobre 2021, sono state colpite oltre 243 milioni di persone con quasi 5 milioni di decessi segnalati in tutto il mondo (*WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*). Il tasso di mortalità nel mondo è del 2%, ma può variare tra i diversi Paesi a seconda delle caratteristiche della popolazione, del numero di vaccinazioni effettuate e della capacità del sistema sanitario di identificare i casi meno gravi [https://www.worldometers.info/coronavirus/]. In Italia, al 26 ottobre 2021, sono stati confermati più di 4,7 milioni di contagiati e poco più di 130 mila decessi con un tasso di mortalità pari al 2,8%, sopra la media mondiale. L'infezione si manifesta con un ampio spettro sintomatologico che va dalle forme asintomatiche e paucisintomatiche alle infezioni lievi del tratto respiratorio superiore, alla polmonite grave, con conseguente sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), sindrome da disfunzione multiorgano e morte (Wang et al., 2020). La forma grave è associata a una risposta immunitaria incontrollata mediata da citochine, chiamata *tempesta di citochine* (Shakoor et al., 2021).

Insieme allo sforzo della comunità scientifica mondiale finalizzato a realizzare in tempi brevi un vaccino, è rapidamente aumentato l'interesse verso i fattori di rischio che potrebbero influenzare nell'uomo la suscettibilità e la progressione della malattia, per sviluppare efficaci azioni preventive o per migliorarne le cure. Con lo sviluppo della pandemia, i fattori di rischio per la malnutrizione in tutte le sue forme sono aumentati (Headey et al., 2020). L'interruzione della produzione agricola e dei sistemi di collegamento del mercato hanno contribuito all'aumento dei prezzi degli alimenti (IPES-Food, 2020), rendendo il cibo più costoso anche per le persone più a rischio di carenze nutrizionali e denutrizione. La mancanza di consulenze nutrizionali, i cicli di vaccinazione e i

programmi di pasti scolastici annullati o ritardati hanno accentuato la vulnerabilità (Headey & Ruel, 2020; Pérez-Escamilla et al., 2020; Dunn et al., 2020). Infine, le misure di lockdown in molti Paesi hanno aumentato le barriere fisiche e psicologiche alla sana alimentazione e all'esercizio fisico, creando un ambiente obesogeno (Di Renzo et al., 2020; Muscogiuri et al., 2020). Obesità e bassi livelli di attività fisica sono stati tra i fattori di maggior rischio dell'effetto e della fisiopatologia COVID-19 (James et al., 2021; Huber et al., 2021; Seidu et al., 2021); d'altro canto la malnutrizione per difetto può portare a stati carenziali per alcuni micronutrienti, in particolare vitamina C, D, vitamina B_{12}, selenio e ferro, acidi grassi omega-3 e acidi grassi a media e lunga catena, il che sembra aumentare il rischio di ospedalizzazione e di mortalità per COVID-19 (Clemente-Suárez et al., 2021; Iddir et al., 2020). Per tali motivi comprendere la relazione tra stato nutrizionale e rischio di COVID-19 è di fondamentale importanza per sviluppare delle raccomandazioni basate sull'evidenza. Lo stato nutrizionale, infatti, può svolgere un ruolo fondamentale in una varietà di malattie, anche quelle infettive, e in letteratura è ampiamente dimostrato che stati di malnutrizione (in eccesso o in difetto) influiscono negativamente sul sistema immunitario, portando ad una diminuzione delle risposte immunitarie con conseguente aumento del rischio di infezione e/o di ammalarsi in modo grave (Iddir et al., 2020; de Faria Coelho-Ravagnani et al., 2021). Anche la letteratura scientifica relativa al COVID-19 è concorde nell'evidenziare che la malnutrizione in tutte le sue forme e la carenza di nutrienti possono impattare negativamente sugli esiti della malattia (Messina et al., 2020; James et al., 2021) (Figura 1).

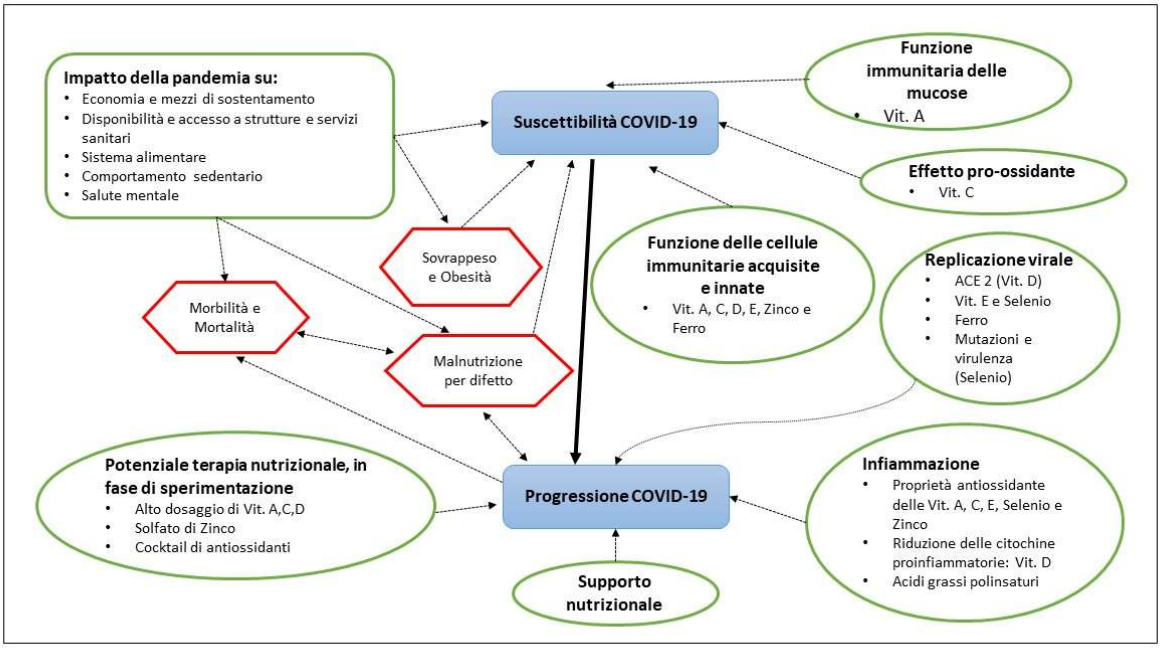

Figura 1. Potenziali azioni nutrizionali che potrebbero influenzare la suscettibilità e severità del COVID-19. Modificato da: James et al., 2021

Lo stato nutrizionale, tradizionalmente definito come la condizione risultante dall'introduzione, assorbimento e utilizzazione dei nutrienti (Gibson, 2005), esprime la relazione fra disponibilità di nutrienti e altre molecole di interesse nutrizionale, la loro utilizzazione da parte dell'organismo e l'integrità anatomica/funzionale di cellule, tessuti, organi e apparati. La valutazione dello stato di nutrizione è una procedura complessa, ma esistono degli indicatori che ne permettono una prima misurazione, tra cui l'indice di massa corporea (IMC) che si ricava dal rapporto tra peso corporeo e statura (kg/m^2) e che permette di classificare gli adulti in 4 categorie di stato ponderale: sottopeso (≤ 18,4 kg/m^2), normopeso (18,5-24,9 kg/m^2), sovrappeso (25-29,9 kg/m^2), obesità (≥30 kg/m^2). È bene, comunque, ricordare che per definire un paziente obeso o sottopeso, questo indice da solo non basta in quanto non è in grado di differenziare la composizione corporea tra i diversi compartimenti che la costituiscono (massa magra e massa grassa) e questo può essere un fattore confondente quando si considerano le conseguenze sulla salute per morbilità e mortalità, specialmente nelle popolazioni ospedalizzate.

In tale documento si vuole porre attenzione alla possibile relazione tra l'infezione da SARS-CoV-2 e la composizione corporea. In particolare, scopo del documento è un'analisi dei dati di letteratura rivolta a:

- valutare un possibile effetto predisponente alla malattia in condizioni di malnutrizione per eccesso o per difetto;
- valutare il ruolo della sarcopenia nell'infezione da SARS-CoV-2 e quali sono le possibili strategie preventive e terapeutiche;
- analizzare le eventuali alterazioni della composizione corporea sia in conseguenza della malattia che in seguito alle variazioni dell'attività fisica e/o modifiche dello stile di vita durante il periodo di lockdown;
- analizzare i dati per specifici sottogruppi di popolazione quali età evolutiva e atleti.

2 MECCANISMI COINVOLTI NELLA RELAZIONE TRA COMPOSIZIONE CORPOREA E COVID-19

La composizione corporea, in particolare l'elevata adiposità e la bassa massa magra, è stata costantemente collegata ad una prognosi peggiore in molte malattie (Silverio et al., 2021). Le alterazioni della composizione corporea possono compromettere l'immunità con conseguente aumento del rischio di malattie croniche e infettive (Figura 2) con azione sia a breve che a lungo termine. A breve termine possono influenzare la suscettibilità e le risposte immunologiche al virus, la reazione infiammatoria, il distress metabolico e respiratorio, mentre a lungo termine possono modulare gli esiti della malattia, vale a dire la durata della degenza, il tempo necessario per il recupero, il rischio di debolezza acquisita in terapia intensiva, le disabilità e potenzialmente aumentare il rischio di morte (Cava et al., 2021; Clemente-Suárez et al., 2021; Földi et al., 2020).

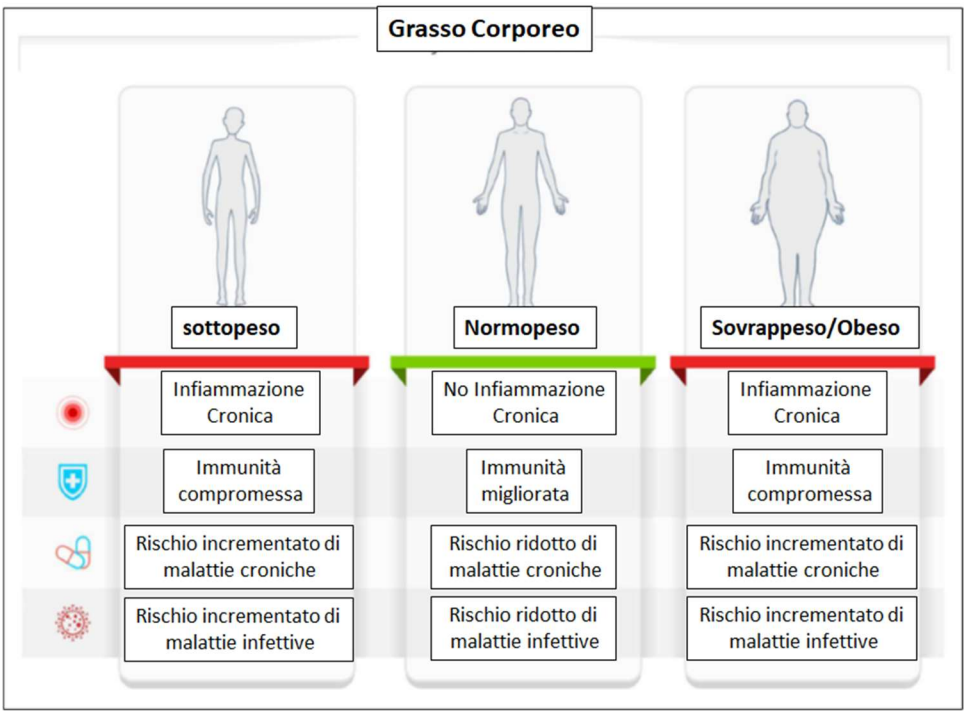

Figura 2. Potenziale relazione tra grasso corporeo e infezione.
(Modificato da: Maffetone et al., 2020)

2.1. Malnutrizione per difetto

La Malnutrizione per difetto è uno stato patologico in cui l'assunzione di cibo non riesce a soddisfare le esigenze energetiche e/o nutrizionali dell'organismo. Può derivare da un'assunzione inadeguata di macronutrienti e/o micronutrienti, da una spesa energetica anormalmente elevata o da un alterato assorbimento delle sostanze nutritive; per esempio, il metabolismo basale è significativamente più alto durante la febbre a causa dell'attivazione della risposta immunitaria (Childs et al., 2019). Il deficit calorico/nutrizionale può, infatti, compromette il normale funzionamento delle cellule immunitarie portando ad una riduzione del numero di cellule T e può indurre l'atrofia degli organi linfoidi primari, riducendo ulteriormente il numero di cellule T e B (Silverio et al.,2021). La riduzione dell'adiposità corporea associata alla malnutrizione proteico-energetica determinerebbe anche un abbassamento delle concentrazioni di leptina (un ormone prodotto dal tessuto adiposo coinvolto principalmente nella regolazione dell'assunzione del cibo e di altre importanti funzioni tra cui l'immunità) che causerebbe una riduzione della proliferazione delle cellule immunitarie e un'alterazione delle funzioni delle cellule T aumentando di conseguenza la suscettibilità alle infezioni (Francisco et al.,2018; Abella et al., 2017) (Figura 3).

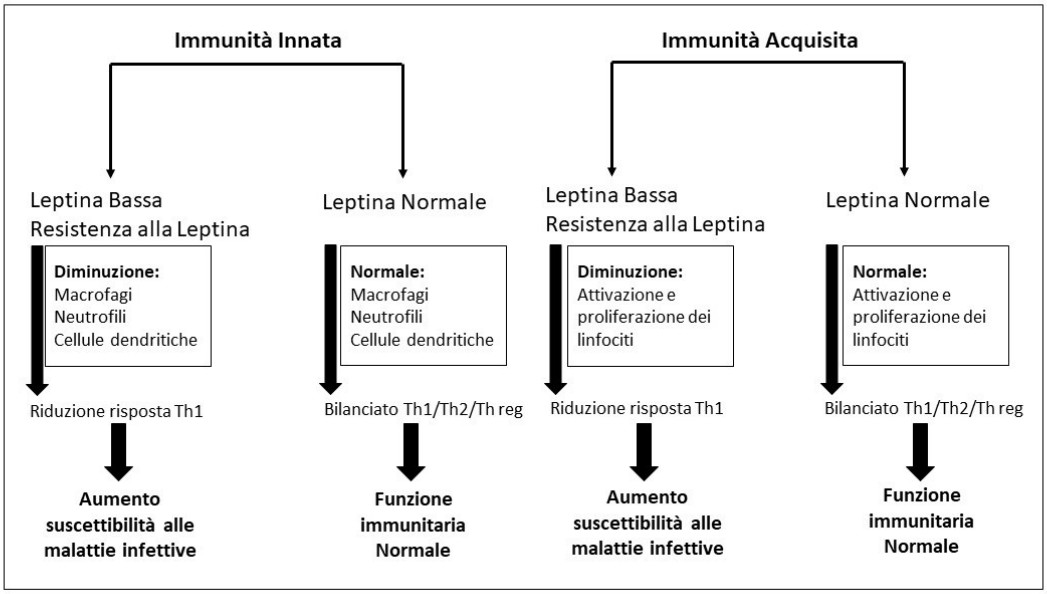

Figura 3. Ruolo della leptina nell'immunità innata e acquisita. (*Modificato da: Maurya, et al. 2018*) (Th1: cellula T helper tipo 1; Th2: cellula T helper di tipo 2; Th reg: cellula T regolatrice)

La compromissione della risposta immunitaria nella malnutrizione può, pertanto, essere legata sia alla scarsa assunzione di nutrienti, sia alle disfunzioni nella leptina, fattori critici per l'attività e la proliferazione delle cellule immunitarie, suggerendo un ruolo cruciale del tessuto adiposo nel mantenimento della difesa immunitaria nelle infezioni virali (Silverio et al., 2021; Fedele et al., 2021). Inoltre, può accadere che l'apparato digerente venga colpito dall'infezione da SARS-CoV-2 causando disturbi gastrointestinali (anoressia, diarrea, vomito, nausea e lieve dolore addominale, etc.) con conseguente assunzione inadeguata di macronutrienti e/o micronutrienti e compromissione dello stato nutrizionale dei pazienti. Chiaramente, i sintomi gastrointestinali del COVID-19 possono essere ancora più dannosi nei pazienti già malnutriti. Questo aspetto potrebbe essere ancora più importante per gli anziani, dal momento che una riduzione della mobilità insieme a una deplezione della massa muscolare e una scarsa assunzione di nutrienti sono condizioni frequenti in questa popolazione**.** Gli anziani rappresentano, infatti, un gruppo di popolazione particolarmente vulnerabile all'infezione da SARS-CoV-2 a causa del fisiologico declino delle difese immunitarie, la cosiddetta immunosenescenza (Pawelec, 2018), e dell'instaurarsi di uno stato di infiammazione cronica *(inflamm-aging*) (Fulop et al., 2018).

2.2 Sarcopenia

La sarcopenia è una malattia muscolare scheletrica progressiva e generalizzata associata ad una maggiore probabilità di esiti avversi comprese cadute, fratture, disabilità fisica, scarsa qualità della vita, dipendenza nelle attività della vita quotidiana. Il gruppo di lavoro europeo sulla sarcopenia negli anziani (EWGSOP2- European Working Group on Sarcopenia in Older People) nel 2018 ne ha

aggiornato la definizione e l'algoritmo clinico utilizzato per la diagnosi, la conferma e la determinazione della sua gravità con chiari *cut-off point* delle variabili utilizzate sulla base delle evidenze scientifiche e cliniche sviluppate nell'ultimo decennio (Cruz-Jentoft et al., 2019). Nell'ultimo documento di consenso è emerso che la caratteristica chiave della sarcopenia è basata sulla bassa forza muscolare e viene diagnosticata attraverso il rilevamento di una riduzione della quantità e qualità della massa muscolare (Figura 4), mentre una scarsa prestazione fisica è indicativa di sarcopenia grave.

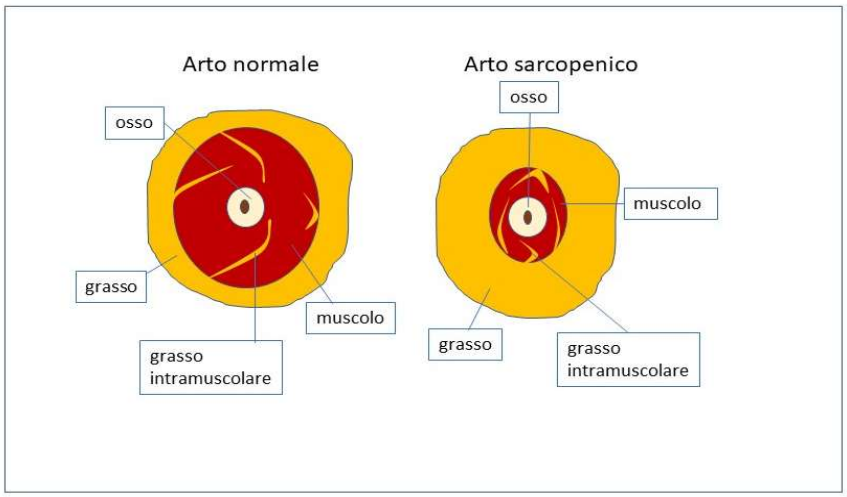

Figura 4. Esempio di deperimento muscolare in presenza di sarcopenia

La sarcopenia è una condizione frequente nell'anziano, ma si può osservare anche in individui più giovani. Può, infatti, essere *primaria*, cioè collegata all'età conseguente al processo denominato *inflamm-aging* e in assenza di fattori causali specifici, o *secondaria* in associazione a malattie acute e croniche con deperimento muscolare, come il cancro, l'insufficienza cardiaca, la cirrosi epatica, l'infezione cronica, la carenza nutrizionale con particolare riguardo agli apporti di energia e proteine, l'inattività fisica associata sia ad uno stile di vita sedentario che all'immobilità correlata alla malattia (Anker et al., 2014). La patogenesi della sarcopenia è associata a citochine pro-infiammatorie (Cesari et al., 2005**;** Visser et al., 2002) e sia la massa muscolare che la forza sono inversamente proporzionali alle concentrazioni plasmatiche di interleuchina-6 (IL-6) e del fattore di necrosi tumorale α (TNFα) in individui anziani sani (Visser et al., 2002). Sebbene non molti siano gli studi che valutano la relazione tra sarcopenia e COVID-19, varie ricerche hanno descritto la sarcopenia come un predittore di rischio di polmonite negli anziani, che si associa a ventilazione meccanica, tempo di ricovero, e mortalità nei pazienti in terapia intensiva (Cesari et al., 2020; Anker et al.,2014; Laviano, et al., 2020; Kalinkovich & Livshits, 2017). Può colpire anche individui sani normopeso, sovrappeso e affetti da obesità (Prado et al., 2008; Reisinger et al., 2015; de Hoogt et al.,2018): un aumento di massa grassa associata a bassa massa muscolare o un aumento di massa grassa associata a una riduzione sia della massa muscolare che della forza fisica viene denominata come obesità sarcopenica (Rubio-Ruiz et al.,2019; Gualtieri et al., 2020). L'accumulo di grasso nel muscolo scheletrico induce una disfunzione mitocondriale caratterizzata da ridotta capacità di ossidazione e aumento della formazione di specie reattive dell'ossigeno, nonché una maggiore secrezione di

alcune miochine pro-infiammatorie. A loro volta, queste miochine possono esacerbare l'infiammazione del tessuto adiposo e anche supportare l'infiammazione sistemica cronica di basso grado, stabilendo nel complesso un circolo vizioso dannoso che supporta l'infiammazione sia del muscolo scheletrico che del tessuto adiposo, stimolando e mantenendo l'obesità sarcopenica (Kalinkovich & Livshits, 2017). Poiché l'obesità è stata correlata ad una prognosi infausta nei pazienti con COVID-19, l'obesità sarcopenica può addirittura essere più dannosa in questo scenario (Laviano et al., 2020; Kara et al., 2021).

2.3 Malnutrizione per eccesso

L'obesità è caratterizzata da un eccesso di tessuto adiposo, un organo estremamente attivo con funzioni immunologiche, endocrine e metaboliche. L' Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come affetti da obesità i soggetti con IMC ≥ 30 kg/m^2. È riconosciuta sia come una malattia a sé stante sia come una condizione che aumenta la probabilità di sviluppare una vasta gamma di malattie non trasmissibili (diabete mellito tipo 2, malattie cardiovascolari ecc.) e influire sulla gravità delle patologie infettive. Questo è chiaramente evidente nella diffusione globale del virus SARS-CoV-2 e la conseguente pandemia di COVID-19. Un aumento del grasso corporeo può, infatti, compromettere l'immunità con conseguente maggiore incidenza di malattie immunitarie e autoimmuni, maggiore rischio di infezioni e malattie respiratorie croniche, oltre ad un aumento del rischio cardiovascolare e incidenza di malattie metaboliche (Maffetone et al., 2020).

2.3.1 Grasso corporeo -Stato infiammatorio - virus Sars-CoV2

Il tessuto adiposo bianco è considerato una fonte endocrina di sostanze biologicamente attive ad azione locale e/o sistemica, chiamate adipochine, con le quali partecipa alla regolazione di diversi processi fisiopatologici in molti organi e tessuti: tra di esse la più importante è l'adiponectina quale regolatore delle risposte delle citochine. L'adiponectina, che esiste in diverse isoforme e può svolgere un'attività sia pro- che antinfiammatoria, è regolata da fattori di trascrizione presenti proprio nel tessuto adiposo. Partecipa ad un'ampia varietà di processi fisiologici, tra cui il metabolismo energetico, l'infiammazione e la fisiologia vascolare, svolgendo un'azione benefica sul sistema cardiovascolare e sui vasi sanguigni, che protegge inibendo le risposte pro-infiammatorie e ipertrofiche e attraverso la stimolazione delle risposte delle cellule endoteliali (Nigro et al., 2014). L'adiponectina può ridurre la proliferazione e la polarizzazione delle cellule immunitarie innate e adattative, bloccando anche la produzione di citochine pro-infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale α (TNF-α), interleuchina-2 (IL-2) e interleuchina-6 (IL-6) e potenziando quello delle citochine antinfiammatorie come interleuchina-10 (IL-10), con una diminuzione della fosforilazione di protein kinasi AMP attivata (AMPK), p38, ERK1/2 e c-JNK (Messina et al., 2020). Le malattie infettive, in generale, sono caratterizzate proprio da un aumento della produzione di adiponectina, la cui produzione potrebbe essere correlata all'attività e/o alla gravità della malattia in diverse condizioni. Tuttavia, durante le infezioni virali, oltre alla predisposizione innata, anche lo stato di salute e lo stato nutrizionale dell'ospite possono giocare un ruolo importante: un'inappropriata secrezione di adipochine sembra partecipare nella patogenesi delle malattie legate all'obesità, tra cui la disfunzione endoteliale, l'infiammazione e l'aterosclerosi (Jayarathne et al., 2017; Perrotta et al., 2019; Monda et al., 2017). Nell'uomo, i livelli ottimali di adiponectina sono positivamente

associati ad uno stile di vita sano e alla Dieta Mediterranea, anche se i meccanismi d'azione non sono del tutto noti (Reis et al., 2010).

L'infiammazione cronica a livello del tessuto adiposo nell'obesità è attribuita all'espansione di cellule T, comprese le cellule T helper (Th) CD4+ e linfociti T citotossici CD8+, così come all'infiltrazione dei macrofagi. La pre-attivazione di specifiche citochine infiammatorie dovuta all'eccesso di tessuto adiposo si traduce in una riduzione della risposta antigenica e la compromissione funzionale delle cellule *natural killer*, delle cellule dendritiche e dei macrofagi. Un'infiammazione così sbilanciata è associata a una reazione eccessiva all'ingresso e alla diffusione virale, portando all'amplificazione della risposta immunitaria e contribuendo alla gravità delle lesioni polmonari riscontrate nei pazienti con influenza e può svolgere pertanto, un ruolo chiave nella progressione del COVID-19 (Silverio et al., 2021) (Figura 5).

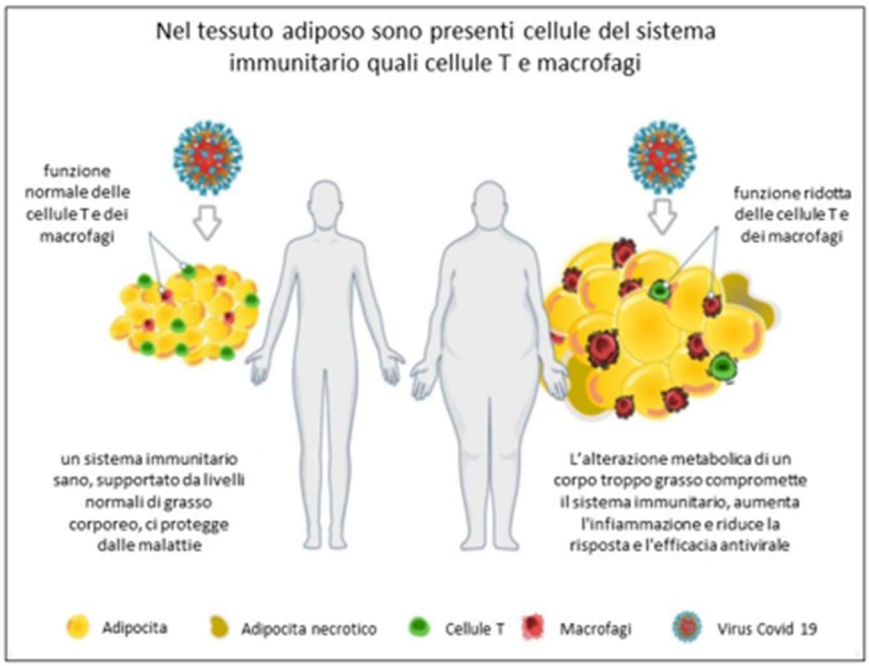

Figura 5. Relazione tra eccesso di tessuto adiposo e iper-infiammazione guidata dal virus nei soggetti in eccesso di peso. (Modificato da: Maffetone et al., 2020)

2.3.2 Recettore ACE2 e virus Sars-CoV-2

Il tessuto adiposo bianco potrebbe agire da "serbatoio" del virus SARS-CoV-2 che entra nelle cellule umane attraverso il recettore ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) espresso non solo nei polmoni e nel cuore, nei reni, nel fegato e nei vasi sanguigni, ma anche abbondantemente nel tessuto adiposo bianco, aumentando così la carica virale totale. Questo aspetto è generalmente sottovalutato dai clinici che tendono a non considerare il tessuto adiposo come un "organo vitale". Inoltre, gli individui affetti da obesità presentano una ridotta capacità di produzione di interferoni

che permette così una maggiore replicazione dell'RNA virale, aumentando le opportunità di comparsa di nuovi ceppi più virulenti (Silverio et al., 2021).

L'obesità è anche associata a disfunzione epiteliale e aumento della permeabilità, che potrebbe facilitare la diffusione del virus (Weger-Lucarelli et al., 2019). Vale la pena notare che le persone affette da obesità sono a più alto rischio di sviluppare comorbilità, come il diabete di tipo 2, ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari, che sembrano favorire la progressione dell'infezione da COVID-19 (Singh et al., 2020; Emami et al., 2020; Li et al., 2020). Tutte queste considerazioni rendono il tessuto adiposo in eccesso un fattore che può predisporre a una maggiore suscettibilità all'infezione e patogenicità e trasmissione di COVID-19 (Figura 6) e molti studi e revisioni sistematiche in letteratura hanno cercato di evidenziarne il legame o la correlazione (Seidu et al., 2021; Földi et al., 2020).

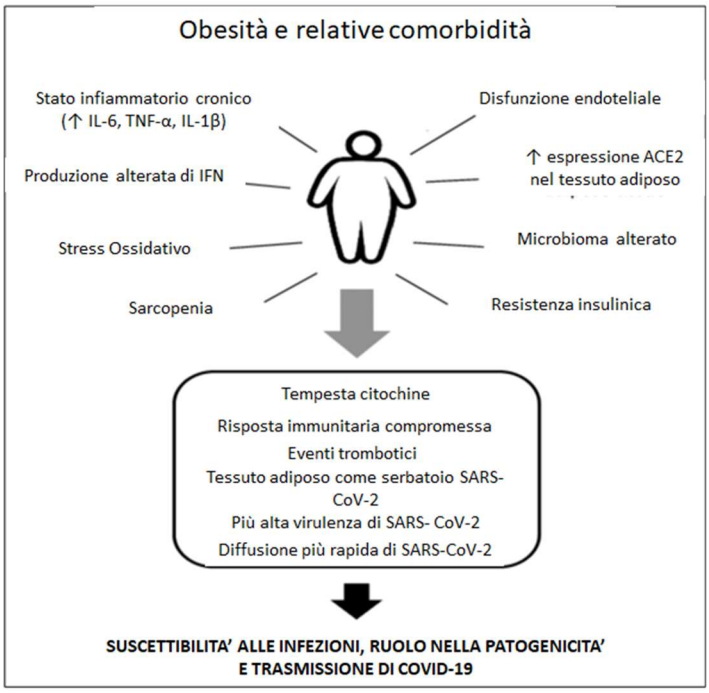

Figura 6. Obesità e relative comorbilità associate ad alterazioni fisiologiche che portano a una maggiore suscettibilità all'infezione e alla patogenicità e trasmissione del COVID-19. (Modificato da: Silverio et al., 2021)

3. STATO NUTRIZIONALE, COMPOSIZIONE CORPOREA E COVID-19

Nel considerare la relazione tra stato di nutrizione, composizione corporea e COVID-19 un primo cenno va rivolto agli studi che descrivono i cambiamenti di stile di vita durante il lockdown e che potrebbero aver avuto un impatto negativo sullo stato di nutrizione. Generalmente la mancanza di attività fisica ed abitudini alimentari scorrette può avere determinato un aumento del peso corporeo e di conseguenza della prevalenza di obesità, tanto che è stata proposta la definizione di

"Covibesità" (Covibesity) come nuova pandemia (Khan et al., 2020). In Italia il rapporto sull'obesità dell'Istituto Auxologico (2021) ha stimato un incremento del 30% dei disturbi alimentari, tra cui l'obesità. Catucci e collaboratori (2021) in una revisione di studi condotti in Italia, Francia, Polonia, Spagna e Portogallo evidenziano, durante il *lockdown,* un aumento del consumo di cibo e una diminuzione dell'attività fisica con una percentuale di soggetti variabile tra il 19% ed il 53% che dichiarano un incremento del peso corporeo. Una ricerca sistematica della letteratura è stata condotta al fine di indagare l'impatto del primo periodo di *lockdown* (marzo-maggio 2020) sul peso corporeo e sull'indice di massa corporea, sia negli adulti che negli adolescenti (>16 anni) (Bakaloudi et al., 2021). Sono stati inclusi 36 studi osservazionali (35 trasversali e uno di coorte), due studi includono sia adulti che adolescenti, i restanti 34 solo adulti per un totale di 59,711 soggetti da 32 Paesi a livello mondiale. L'analisi dei dati ha evidenziato che gran parte degli individui ha dichiarato un aumento del peso corporeo: la differenza media ponderata tra i gruppi è risultata di 1,57 kg. Le differenze osservate tra i vari studi e Paesi sono attribuibili alle caratteristiche dei soggetti in studio e alla durata del *lockdown* al momento dei rilevamenti. Gli autori sottolineano anche che, in contrasto con le tendenze generali, uno studio condotto in Italia su 130 anziani (età media 74,3 ± 6,51) ha riportato una significativa perdita di peso corporeo (*Di Santo et al., 2020*), suggerendo un rischio più elevato indotto dal *lockdown* di perdita di peso e potenzialmente di malnutrizione e sarcopenia negli anziani (Bakaloudi et al., 2021).

Un altro aspetto importante da considerare è lo stato nutrizionale dei pazienti con una prolungata degenza in ospedale e soprattutto in terapia intensiva per più di cinque giorni. Nonostante seguano una dieta personalizzata che include l'integrazione con vitamina D e oligoelementi durante la degenza, la prevalenza di malnutrizione tra i pazienti ricoverati con COVID-19 è circa il 50% ed è indipendente dall'età. La malnutrizione per difetto durante il ricovero è il risultato dell'aumento del dispendio energetico, associato al lavoro di ventilazione durante una grave infezione respiratoria che causa una sindrome infiammatoria e iper-catabolismo, e a una ridotta assunzione di cibo causata da diversi fattori quali lo stress respiratorio, l'anosmia, l'ageusia e i sintomi digestivi (anoressia, diarrea, vomito o dolore addominale). Così, circa il 40% dei pazienti durante l'ospedalizzazione soffre di una perdita di peso ≥ 5% che porta a cachessia (Clemente-Suárez et al., 2021) ed i pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto possono arrivare a perdere anche fino al 18% del peso corporeo (Di Filippo et al., 2020)**.** Considerando che la durata della degenza ospedaliera dei pazienti COVID-19 è, in media, tra 11 e 15 giorni (Lewnard et al., 2020), i pazienti possono essere inclini a sviluppare anche sarcopenia visto che l'immobilità prolungata è associata a perdita di massa muscolare nella prima settimana di riposo a letto che peggiora negli individui con forme gravi di malattia (Parry & Puthucheary, 2015). Dopo 10 giorni, infatti, la perdita di massa muscolare è di circa il 6% e dopo 30 giorni di circa il 10%. La compromissione della qualità del muscolo con esiti sfavorevoli può essere presente in soggetti già malnutriti al momento del ricovero o può svilupparsi durante la degenza (Di Filippo et al., 2020; Azzolino et al., 2020). Durante o dopo un soggiorno prolungato in terapia intensiva è stata descritta anche la cosiddetta "debolezza muscolare acquisita in unità di terapia intensiva" (ICUAW- Intensive Care Unit-Acquired Weakness) in assenza di altre cause identificabili, dovuta a neuropatia, miopatia e atrofia muscolare causata dalla malattia (*Hermans et al., 2015*). Tale sindrome è stata collegata a gravi risposte sistemiche all'infezione, nonché a tassi di mortalità del 30-50% e disabilità transitoria nel 30% dei casi (*Zhou et al., 2014*). Dal momento che la sarcopenia può svolgere un ruolo rilevante nell'esito del COVID-19, alcuni autori hanno sottolineato l'importanza di valutare lo stato muscolare, in particolare nei pazienti più anziani con comorbilità, utilizzando misure gold-standard, quali ad esempio la risonanza

magnetica o la tomografia computerizzata (Alì e Kunigi, 2021) e di utilizzare strumenti clinici per valutare il rischio nutrizionale, la perdita di massa muscolare e la funzione fisica da remoto integrandoli nei processi di telemedicina e piattaforme digitali (Krznaric et al., 2020). Inoltre, per ripristinare il metabolismo e la struttura del muscolo scheletrico nelle persone affette da COVID-19 e prevenire i postumi della disabilità fisica nel recupero dei pazienti può essere importante un adeguato supporto nutrizionale personalizzato (ad es. con integratori di proteine e aminoacidi). Anche un'adeguata esposizione alla luce solare, sia nei gruppi vulnerabili COVID-19 che nelle fasi di recupero dalla malattia, è importante per la sintesi della vitamina D e i benefici legati ai muscoli.

Se è importante aumentare la consapevolezza che malnutrizione e sarcopenia sono associate ad un maggiore rischio di incorrere in esiti gravi dell'infezione COVID-19 e che pertanto è essenziale una loro diagnosi precoce per un più efficace trattamento, molti studi osservazionali e revisioni sistematiche di letteratura evidenziano che anche l'obesità può essere associata ad esiti sfavorevoli in adulti positivi al virus SARS-CoV-2. Du e collaboratori (2021) in una meta-analisi di 16 studi osservazionali pubblicati nel 2020 (circa 110.000 individui) hanno evidenziato che l'obesità si associava positivamente ad un maggiore rischio di contrarre una forma grave di COVID-19 (> 2,35 volte) e di morte (> 2,68 volte). In particolare, i risultati hanno mostrato che l'obesità è un fattore di rischio indipendente per il COVID-19 e che esiste una relazione dose-risposta: all'aumentare dell'IMC si determina un aumento lineare del rischio di incorrere in malattia grave e morte da COVID-19. In particolare, ad ogni aumento di 1 kg/m^2 di IMC, il rischio di COVID-19 e di morte aumenta in media, rispettivamente, del 9% e del 6%. Dalla revisione sistematica e meta-analisi condotta da Yang e collaboratori (2021)**,** relativa a 9 articoli (4444 individui), è emerso che i pazienti COVID-19 gravi avevano un IMC più elevato rispetto a quelli non gravi (in media > 2,67 kg/m^2) e che l'obesità rappresenta un fattore di rischio non trascurabile per le complicanze e gli esiti della malattia. Tale risultato è confermato anche da Soeroto e collaboratori (2020) analizzando 16 studi per un totale di 6690 pazienti adulti (età media circa 56 anni): i pazienti COVID 19 con esiti più sfavorevoli avevano un IMC più elevato con una differenza media di 1.12 kg/m^2. Gli autori hanno inoltre evidenziato che l'associazione tra obesità e gravità della malattia, ricovero in terapia intensiva, ARDS, uso della ventilazione meccanica, ricovero ospedaliero e mortalità era influenzata dall'età ($p= 0.04$), dal sesso ($p<0.01$), da alcune comorbilità quali diabete di tipo 2 ($p<0.001$) e ipertensione ($p<0.01$). Un ampio e generale quadro è presentato da Gao e collaboratori (2021) in uno studio prospettico su una coorte di popolazione inglese di oltre 6 milioni (6 910 695) di individui di età ≥ a 20 e fino a 99 anni (IMC medio 26,8 kg/m^2 ±5,6 kg/m^2), che ha valutato l'associazione tra IMC e gravi esiti da COVID-19, anche considerando le interazioni con le caratteristiche demografiche della popolazione e altri fattori di rischio noti. Gli autori hanno evidenziato che per i pazienti affetti da COVID-19 il rischio di ricovero in ospedale, l'ammissione in terapia intensiva e la morte aumentava per un incremento di ogni punto di IMC al di sopra di 23 kg/m^2. Il rischio di morte aumentava solo per i pazienti con un IMC > 28 kg/m^2. L'età sembra modificare significativamente l'associazione tra IMC e gravità della malattia ($p<0.0001$): il rischio di ricovero in ospedale, ammissione in terapia intensiva e morte per ogni unità di IMC > 23 kg/m^2 era maggiore nella fascia di età 20-39 anni rispetto alla popolazione più anziana > 80 anni ed il rischio relativo risultava maggiore tra le persone di etnia nera.

In Italia, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha prodotto un report aggiornato a luglio 2021 evidenziando come l'obesità sia un fattore di rischio per la malattia COVID-19 (https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_luglio_2021.pdf).

Tabella 1. Patologie più comuni osservate nei pazienti deceduti SARS-CoV-2 positivi
(da https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_luglio_2021.pdf)

Patologie	Donne		Uomini		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Cardiopatia ischemica	741	*23,7*	1417	*31,1*	2158	*28,1*
Fibrillazione atriale	806	*25,8*	1078	*23,6*	1884	*24,5*
Scompenso cardiaco	562	*17,6*	647	*13,9*	1209	*15,7*
Ictus	388	*12,4*	495	*10,9*	883	*11,5*
Ipertensione arteriosa	2121	*67,9*	2930	*64,3*	5051	*65,8*
Diabete mellito-Tipo 2	854	*27,4*	1399	*30,7*	2253	*29,3*
Demenza	1002	*32,1*	808	*17,7*	1810	*23,6*
BPCO	438	*14,0*	882	*19,3*	1320	*17,2*
Cancro attivo ultimi 5 anni	455	*14,6*	797	*17,5*	1252	*16,3*
Epatopatia cronica	134	*4,3*	253	*5,5*	387	*5,0*
Insufficienza renale cronica	617	*19,8*	1013	*22,2*	1630	*21,2*
Dialisi	56	*1,8*	112	*2,5*	168	*2,2*
Insufficienza respiratoria	219	*7,0*	304	*6,7*	523	*6,8*
HIV	2	*0,1*	16	*0,4*	18	*0,2*
Malattie autoimmuni	193	*6,2*	158	*3,5*	351	*4,6*
Obesità	350	*11,2*	520	*11,4*	870	*11,3*

Tra le più comuni patologie croniche diagnosticate prima di contrarre l'infezione nei pazienti deceduti (Tabella 1) le patologie prevalenti sono rappresentate dall'ipertensione arteriosa (circa il 66%) e dal diabete mellito tipo 2 (circa il 30%). L'obesità non è trascurabile, presente nel 11,3% del campione totale, senza differenze tra uomini e donne, mentre si nota una differenza per classi di età: l'obesità rappresenta un fattore di rischio soprattutto nei pazienti più giovani (16-59 anni), dove è presente in circa il 30% delle morti per COVID-19, diventando solo il 6% per pazienti di età superiore agli 80 anni (Tabella 2). Questi dati mostrano come le patologie cronico-degenerative siano le maggiori complicanze nei pazienti di età < 69 anni evidenziando la necessita di azioni preventive verso l'obesità anche per le malattie infettive.

Distribuzione del grasso corporeo e qualità della massa muscolare sembrano essere predittori di malattia migliori rispetto all'IMC e al grasso totale. Vari studi evidenziano che la deposizione di grasso viscerale è più elevata nei pazienti COVID-19 che accedono in terapia intensiva (Watanabe et al., 2020; Favre et al., 2021; Petersen et al., 2020) e l'adiposità addominale, misurata dal rapporto circonferenza vita-fianchi, nei pazienti con sintomi respiratori appare essere un fattore di rischio indipendente per distress respiratorio in COVID-19 (Van Zelst et al., 2020).

Per l'importanza dell'obesità come un fattore di rischio indipendente per il COVID-19 la misura almeno dell'IMC è raccomandata in ambiente preclinico e clinico, in quanto potenzialmente predittiva del decorso e degli esiti della malattia stessa (Simonnet et al., 2020; Soeroto et al., 2020; Seidu et al., 2021) e per la precoce identificazione dei pazienti che potrebbero essere più a rischio di infezione e complicanze (Tamara et al., 2020; Yang et al., 2021).

Tabella 2. Patologie e complicanze più comuni osservate nei pazienti deceduti SARS-COV-2 positivi per fascia di età (da https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_luglio_2021.pdf)

Fasce di età	16-59 (n=551)		60-69 (n=761)		70-79 (n=1848)		80+ (n=4515)		Totale (n=7675)	
Patologie preesistenti	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Cardiopatia ischemica	36	6,5	154	20,2	538	29,1	1429	31,7	2157	28,1
Fibrillazione atriale	13	2,4	79	10,4	355	19,2	1437	31,8	1884	24,5
Scompenso cardiaco	26	4,7	70	9,2	241	13,0	871	19,3	1208	15,7
Ictus	17	3,1	64	8,4	190	10,3	612	13,6	883	11,5
Ipertensione arteriosa	207	37,6	453	59,5	1245	67,4	3146	69,7	5051	65,8
Diabete mellito-Tipo 2	135	24,5	255	33,5	669	36,2	1194	26,4	2253	29,4
Demenza	15	2,7	45	5,9	215	11,6	1535	34,0	1810	23,6
BPCO	41	7,4	92	12,1	358	19,4	829	18,4	1320	17,2
Cancro attivo ultimi 5 anni	94	17,1	142	18,7	368	19,9	647	14,3	1251	16,3
Epatopatia cronica	46	8,3	52	6,8	114	6,2	175	3,9	387	5,0
Dialisi	22	4,0	20	2,6	55	3,0	71	1,6	168	2,2
HIV	11	2,0	2	0,3	4	0,2	1	0,0	18	0,2
Malattie autoimmuni	40	7,3	44	5,8	71	3,8	196	4,3	351	4,6
Obesità	169	30,7	174	22,9	254	13,7	273	6,0	870	11,3

4. COVID-19 E OBESITÀ IN BAMBINI E ADOLESCENTI

A livello globale, i pazienti di età inferiore ai 18 anni con diagnosi di sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) rappresentano circa il 2,0-4,8% dei casi totali (Wu, 2020; Korean Society of Infectious Diseases et al, 2020). Pertanto, rispetto alla popolazione adulta, la mancanza di un numero considerevole di studi pubblicati su questo argomento in questa fascia di età non ha permesso di studiare adeguatamente gli effetti dell'obesità pediatrica su COVID-19. In ogni caso, sebbene non sempre sia stata rilevata una correlazione con i ricoveri in terapia intensiva (Chao, 2020), l'obesità si conferma come una delle comorbilità più prevalenti nei casi gravi di COVID-19 che colpiscono bambini e adolescenti (Zachariah et al., 2020; Zhang et al., 2020; Leon-Abarca, 2020; Kim et al., 2020). I tre principali fattori di rischio che collegano l'obesità al COVID-19 dimostrati per gli adulti (Fruhbeck et al., 2020) sono presenti anche tra bambini e adolescenti: infiammazione subclinica cronica, ridotta risposta immunitaria e malattie cardiorespiratorie sottostanti. Tutte le comorbilità riscontrate negli adulti possono essere osservate durante l'infanzia e l'adolescenza (Nogueira-de-Almeida, 2017), e i bambini affetti da obesità hanno delle risposte immunitarie inadeguate ad altre infezioni, come la polmonite batterica (Alwarawrah et al., 2018), una complicanza grave comune di COVID-19.

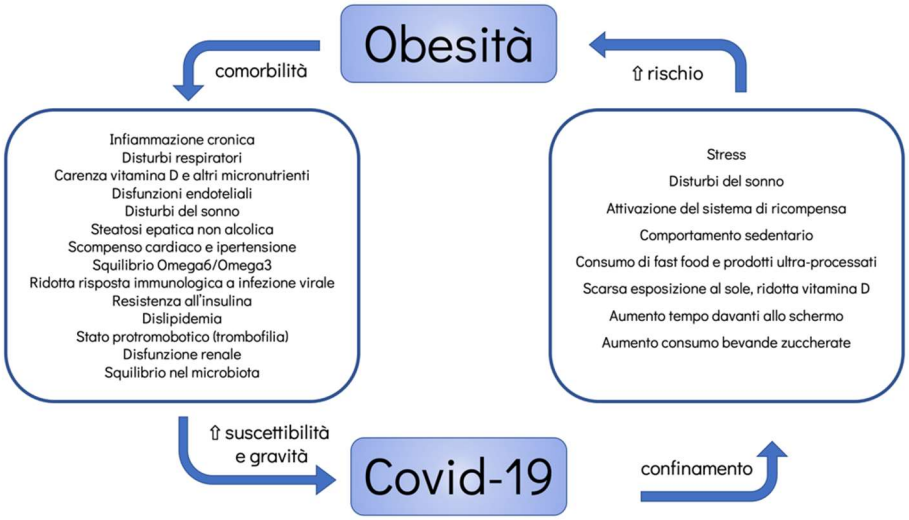

Figura 7. Interrelazioni tra COVID-19 e Obesità. (Modificata da Nogueira de Almeida, 2020)

D'altronde, l'effetto delle restrizioni di isolamento durante i primi mesi della pandemia COVID-19 sull'aumento di peso nei bambini è preoccupante. I cambiamenti rilevati nella dieta e il calo nell'attività fisica di bambini e adolescenti durante il lockdown e nei mesi precedenti (Pujia et al., 2021; Pietrobelli et al., 2020; Philippe et al., 2021**;** Censi et al., 2021), hanno peggiorato l'epidemia di obesità, che a sua volta ha esposto i bambini a un rischio maggiore di infezione da COVID-19, creando così un potenziale circolo vizioso (Figura 7). Per contrastare questa situazione, diversi autori propongono che gli operatori sanitari, impegnati nella cura di bambini affetti da COVID-19 o con sospetto di infezione, effettuino la valutazione dello stato nutrizionale al fine di diagnosticare lo stato di sovrappeso/obesità. Nel caso, sarebbe consigliabile intraprendere un percorso di orientamento alla cura (o terapeutico), specialmente nei periodi di isolamento, dello stato di salute generale, comprese le aree della nutrizione, dell'immunizzazione e degli aspetti psicosociali (Nogueira-de-Almeida, 2020).

5. COVID-19 E ATTIVITÀ FISICA

Il 18 febbraio 2020 è stato identificato a Codogno, in Lombardia, il primo caso italiano di COVID-19 dovuto a trasmissione secondaria al di fuori della Cina (http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus)**.** Il fatto che fosse un uomo relativamente giovane, di 38 anni, sportivo e senza malattie pregresse, sommato a una serie di casi di sportivi famosi ha fatto sollevare il dubbio, a livello mediatico, di un rischio di malattia o di contagio maggiore in questi soggetti (http://www.perstarbene.it/tag/covid-19/; https://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/20_settembre_29/genoa-ecco-perche-coronavirus-si-diffuso-cosi-tanto-squadra-4ab8c756-0277-11eb-a582-994e7abe3a15.shtml). Pare evidente che una eventuale aumentata suscettibilità non si legherebbe a una composizione

corporea tipica degli atleti, ma piuttosto si potrebbe trattare di un problema più generale, dal momento che atleti e para-atleti avrebbero una suscettibilità amplificata alle infezioni virali del tratto respiratorio e malattie respiratorie croniche (Figura 8) (Nieman, 2019).

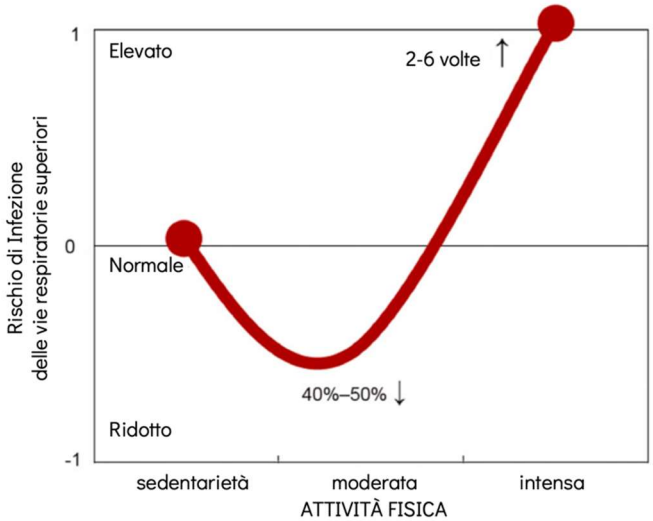

Figura 8 Modello di curva a J della relazione tra attività fisica sostenuta e rischio di infezione delle vie respiratorie superiori. (Modificata da Nieman, 2019)

L'esercizio fisico intenso e continuativo eseguito da atleti professionisti induce un enorme aumento della ventilazione alveolare e della suscettibilità a infezioni delle vie respiratorie superiori (Hull et al., 2020). Molti atleti professionisti riportano l'insorgenza di febbre, tosse secca, malessere e dispnea poche ore o giorni dopo un evento di esercizio intenso (Nieman et al., 1990). Diversi autori, peraltro, ipotizzano una cosiddetta "*finestra di maggiore suscettibilità*" all'infezione tra le 3 e le 72 ore dopo un intenso esercizio fisico (Peters, 1997; da Silveira et al., 2021) L'esercizio fisico di intensità moderata stimola l'immunità cellulare, mentre pratiche prolungate o ad alta intensità senza un adeguato riposo possono innescare una diminuzione dell'immunità cellulare, aumentando la propensione alle malattie infettive (Figura 9). Secondo l'International Society for Exercise and Immunology (ISEI), la diminuzione dell'immunità si verifica più precisamente dopo 90 minuti di attività fisica di intensità moderata o alta. (Walsh, 2011).

Al contrario, l'esercizio regolare e moderato riduce il rischio di infezioni respiratorie acute (Grande et al., 2020). È stato inoltre rilevato che i livelli di Immunoglobuline A (IgA) salivari diminuiscono negli atleti durante e dopo una sessione di allenamento (Gleeson et al., 1999). Questo potrebbe aiutare a spiegare perché gli atleti d'élite sono a maggior rischio di infezioni delle vie respiratorie superiori (Nehlsen-Cannarella et al., 2000). Matricardi e collaboratori (2020) hanno proposto inoltre "**l'ipotesi dell'auto-inalazione"** virale: la maggior parte degli atleti professionisti ha polmoni che di solito funzionano in condizioni fisiologiche quasi perfette e sono, quindi, molto vicini a quelle del "polmone ideale", con una distribuzione uniforme della loro ventilazione alveolare (Peters, 1997). Queste condizioni ideali preesistenti, insieme alla pratica regolare di allenamenti estremi e di lunga

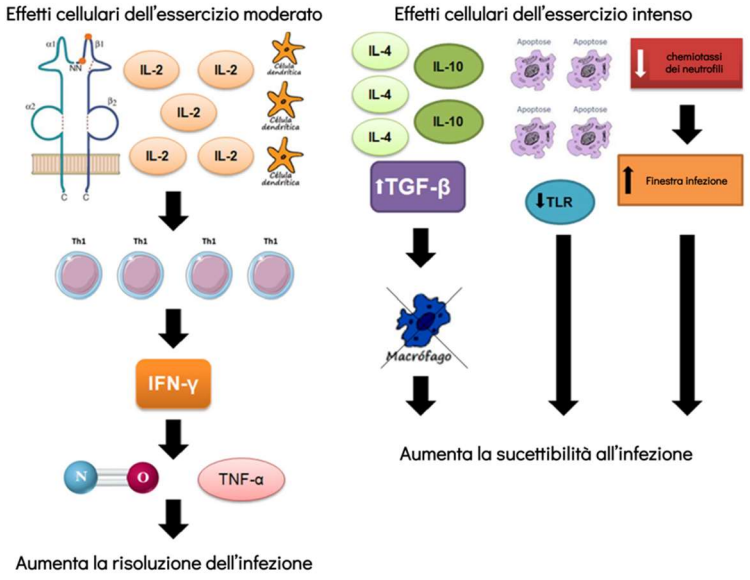

Figura 9. Cambiamenti cellulari dovuti all'attività fisica. (Modificata da da Silveira et al., 2021)

durata, possono significativamente favorire l'inalazione profonda di diversi irritanti, allergeni, agenti infettivi e anche particelle virali (Bouhuys, 1977). Gli aerosol sono, infatti, considerati come un fattore importante nella modalità di trasmissione dei virus, come dimostrato per il virus dell'influenza A (Tellier, 2016). Durante l'esercizio fisico intenso, che richiede un flusso respiratorio fino a 10 volte superiore, domina la respirazione oronasale (naso e bocca combinati), con la componente orale che raggiunge fino al 60% dei volumi complessivi (Bouhuys, 1977). L'aumento del flusso e il cambiamento della respirazione dal naso alla bocca induce un progressivo raffreddamento e secchezza delle mucose delle vie respiratorie, diminuzione del movimento delle cellule ciliate e un aumento della viscosità della mucosa, compromettendo il filtraggio di microrganismi dal sistema del tratto respiratorio superiore (Nieman, 1994). Il modello di respirazione durante l'esercizio fisico intenso cambia drasticamente essendo dovuto a un enorme aumento della ventilazione alveolare (inspiratoria/ espiratoria). Questi cambiamenti riguardano tutte le discipline sportive e tutti gli atleti, sia semiprofessionisti che professionisti, per la loro frequente pratica di esercizio estremo e di lunga durata. La respirazione-indotta dall'esercizio, durante la fase di incubazione di COVID-19 provoca re-inalazione delle proprie particelle virali contenute nell'aerosol e la loro penetrazione nelle vie aeree inferiori e negli alveoli. Proprio attraverso questo meccanismo il SARS-CoV-2 può diffondersi più facilmente nelle aree più profonde dei polmoni (bronchioli alveolari e alveoli) durante un intenso esercizio fisico prolungato, e da lì inizierebbe la sua azione aggressiva (Matricardi et al., 2020).

6. CONCLUSIONI

La pandemia da COVID-19 è stata ed è una sfida per tutte le comunità e i sistemi sanitari del mondo e ha portato a profondi cambiamenti sia nelle abitudini alimentari che nello stile di vita, dovuti alla quarantena e all'isolamento sociale imposto dal lockdown. L'analisi delle evidenze scientifiche

presenti in letteratura indica che la malnutrizione, sia per difetto che per eccesso e le relative comorbilità sono associate ad alterazioni fisiologiche che possono portare ad una maggiore suscettibilità alle infezioni, e di conseguenza anche alla maggiore patogenicità e diffusione del coronavirus SARS CoV-2. Uno stato nutrizionale ottimale può aiutare il sistema immunitario di un individuo a proteggersi dagli effetti delle infezioni virali respiratorie acute, soprattutto nelle popolazioni più a rischio. Di conseguenza, la valutazione della composizione corporea e dello stato di nutrizione sono fattori prognostici cruciali per il COVID-19 e per il rischio di disabilità e molti autori ne raccomandano la valutazione, sia alla diagnosi che periodicamente durante il corso della malattia, al fine di un adeguato monitoraggio e trattamento dei soggetti a maggior rischio. Tale valutazione dovrebbe diventare parte integrante nell'ambito del trattamento e della gestione dei pazienti COVID-19 e dovrebbe essere considerata nelle politiche sanitarie nazionali di contenimento dell'infezione così da incoraggiare le persone a migliorare la loro alimentazione e il loro stile di vita per ridurre i rischi sia attuali che nel futuro. Un corretto stile di vita è importante non solo per assicurare una risposta immunitaria ottimale, ma anche per prevenire e/o trattare la denutrizione, l'obesità e le comorbidità legate alla malnutrizione in generale e non solo nei pazienti COVID-19. L'era del COVID-19 può rappresentare un'opportunità per evidenziare la rilevanza dello stato nutrizionale come punto critico della risposta individuale a infezioni, terapie e vaccini.

Referenze bibliografiche

Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. Nat Rev Rheumatol. 2017 Feb;13(2):100-109. doi: 10.1038/nrrheum.2016.209.

Ali AM, Kunugi H. Screening for Sarcopenia (Physical Frailty) in the COVID-19 Era. Int J Endocrinol. 2021 May 21; 2021:5563960. doi: 10.1155/2021/5563960.

Alwarawrah Y., Kiernan K., MacIver N.J. Changes in nutritional status impact immune cell metabolism and function. Front Immunol. 2018, ;9:1055. doi: 10.3389/fimmu.2018.01055.

Anker SD, Coats AJS, Morley JE, et al Muscle wasting disease: a proposal for a new disease classification. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2014. , doi: 10.1007/s13539-014-0135-0.

Azzolino D, Saporiti E, Proietti M, Cesari M. Nutritional Considerations in Frail Older Patients with COVID-19. J Nutr Health Aging 2020;24(7):696–698. doi: 10.1007/s12603-020-1400-x.

Bakaloudi D.R., Barazzoni R., Bischoff S.C. et al., Impact of the first COVID-19 lockdown on body weight: A combined systematic review and a meta-analysis, Clinical Nutrition 2021., https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.015

Bouhuys A. The Physiology of Breathing. New York, NY: Grune & Stratton; 1977 60-98 ISBN, 0808909843.

Catucci A, Scognamiglio U and Rossi L. Lifestyle Changes Related to Eating Habits, Physical Activity, and Weight Status During COVID-19 Quarantine in Italy and Some European Countries. Front. Nutr. 2021, , 8:718877. doi: 10.3389/fnut.2021.718877

Cava, E., & Carbone, S. Coronavirus disease 2019 pandemic and alterations of body composition. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2021,24(3), 229-235. doi: 10.1097/MCO.0000000000000740

Censi L, Ruggeri S, Galfo M, et al Eating behaviour, physical activity and lifestyle of Italian children during lockdown for COVID-19. Int J Food Sci Nutr. 2021, May 12:1-13. doi: 10.1080/09637486.2021.1921127.

Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, et al., Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors Study. Am J Clin Nutr 2005, ;82:428–34.doi: 10.1093/ajcn.82.2.428.

Childs, C. E., Calder, P. C., & Miles, E. A. (2019). Diet and immune function. Nutrients 2019, 11, 1933; doi:10.3390/nu11081933

Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized and critically ill children and adolescents with coronavirus disease 2019 at a tertiary care medical center in New York City. J Pediatr.2020;223:14-19. doi:10.1016/j.jpeds.2020.05.006

Clemente-Suárez, V. J., Ramos-Campo, D. J., Mielgo-Ayuso, J., et al. Nutrition in the Actual COVID-19 Pandemic. A Narrative Review. Nutrients, 2021, 13(6), 1924.

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019, Jan 1;48(1):16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169. Erratum in: Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afy169 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30312372

da Silveira MP, da Silva Fagundes KK, Bizuti MR, et al. Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. Clin Exp Med. 2021, Feb;21(1):15-28. doi: 10.1007/s10238-020-00650-3.

de Faria Coelho-Ravagnani, C., Corgosinho, F. C., Sanches, F. L. F. Z., et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. Nutrition Reviews 2021, 79(4), 382-393.

de Hoogt PA, Reisinger KW, Tegels JJW, et al. Functional Compromise Cohort Study (FCCS): sarcopenia is a strong predictor of mortality in the intensive care unit. World J Surg. 2018 42:1733–41.

Di Filippo L, De Lorenzo R, D'Amico M, et al. COVID-19 is associated with clinically significant weight loss and risk of malnutrition, independent of hospitalisation: A post-hoc analysis of a prospective cohort study. Clin Nutr. 2020, October 29:S0261-5614(20)30589–6. doi: 10.1016/j.clnu.2020.10.043.

Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, , et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey. J Transl Med 2020; 18:229.

Di Santo SG, Franchini F, Filiputti B, Martone A, Sannino S. The effects of COVID-19 and quarantine measures on the lifestyles and mental health of people over 60 at increased risk of dementia. Front Psychiatr 2020;11:578628.

Dunn CG, Kenney E, Fleischhacker SE, Bleich SN. Feeding low-income children during the Covid-19 pandemic. N Engl J Med. 2020;382: e40

Du, Y., Lv, Y., Zha, W., Zhou, N., et al. Association of Body mass index (BMI) with Critical COVID-19 and in-hospital Mortality: a dose-response meta-analysis. Metabolism, 2021, 117, 154373. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154373

Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Arch Acad EmergMed. 2020 pp 8:e35.

Favre, G., Legueult, K., Pradier, C., et al. . Visceral fat is associated to the severity of COVID-19. Metabolism, 2021,Volume 115, 154440. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154440

Fedele, D., De Francesco, A., Riso, S., & Collo, A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: an overview. Nutrition, 2021, 81, 111016. https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111016

Földi, M., Farkas, N., Kiss, S., Zádori, N., Váncsa, S., Szakó, L., ... & KETLAK Study Group. Obesity is a risk factor for developing critical condition in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews, 2020, 21(10), e13095. https://doi.org/10.1111/obr.13095

Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. Front Physiol. 2018 Jun 1;9: 640. doi: 10.3389/fphys.2018.00640.

Fruhbeck G., Baker J.L., Busetto L., Dicker D., Goossens G.H., Halford J.C.G. European Association for the study of obesity position statement on the Global COVID-19 pandemic. Obes Facts. 2020; 13:292–296.

Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen A.A., Witkowski JM, Franceschi C Immunosenescence and inflammaging as two sides of the same coin: friends or foes? Front Immunol. 2018; 8:1960.

Gao, M., Piernas, C., Astbury, N. M et al.. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6·9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2021, 9(6), 350-3 https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00089-9

Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Oxford: Oxford University Press, 2005 2nd edition

Gleeson M, McDonald WA, Pyne DB, et al. Salivary IgA levels and infectious risk in elite swimmers. Med Sci Sports Exerc.1999;31:67-73.

Grande AJ, Keogh J, Silva V, Scott A.M. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity, and duration of acute respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev. 2020;4(4): CD010596. https://doi.org/10.1002/14651 858.CD010 596.pub3

Gualtieri P, Falcone C, Romano L, et al. Body Composition Findings by Computed Tomography in SARS-CoV-2 Patients: Increased Risk of Muscle Wasting in Obesity. Int J Mol Sci.2020,21(13):4670. doi: 10.3390/ijms21134670.

Headey, DD., & Ruel, MT. The COVID-19 nutrition crisis: What to expect and how to protect. IFPRI 2020 book chapters, 38-41. https://doi.org/10.2499/p15738coll2.133762_08

Hermans G, Van den Berghe G. Clinical review: intensive care unit acquired weakness. Crit Care. 2015;19:274. doi: 10.1186/s13054-015-0993-7

Huber, B.C., Steffen, J., Schlichtiger, J. et al. Altered nutrition behavior during COVID-19 pandemic lockdown in young adults. Eur J Nutr 2021, 60, 2593–2602. https://doi.org/10.1007/s00394-020-02435-6

Hull JH, Loosemore M, Schwellnus M. Respiratory health in athletes: facing the COVID-19 challenge. Lancet Respir Med. 2020. pii: S2213–2600(20)

Iddir, M., Brito, A., Dingeo, G., Fernandez Del Campo, S. S., Samouda, H., La Frano, M. R., & Bohn, T. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. Nutrients, 2020, 12(6), 1562.

IPES FOOD (International Panel of Experts on Sustainable Food Systems). COVID- 19 and the crisis in food systems: symptoms, causes, and potential solutions. 2020 http://www.ipes-food.org/_img/upload/files/COVID-19_CommuniqueEN.pdf

Istituto Auxologico Italiano 9° rapporto sull'obesità in Italia. Ricerca, Clinica e Terapia: Lo stato dell'arte. Il Pensiero scientifico 2021. ISBN: 978884900712

James, P. T., Ali, Z., Armitage, A. E., Bonell, A., Cerami, C., Drakesmith, H., ... & Prentice, A. M. The Role of Nutrition in COVID-19 Susceptibility and Severity of Disease: A Systematic Review The Journal of Nutrition, 2021, Volume 151, Issue 7, 1854–1878, https://doi.org/10.1093/jn/nxab059

Jayarathne, S.,; Koboziev, I.,; Park, O.H.; et al. Anti-Inflammatory and Anti-Obesity Properties of Food Bioactive Components: Effects on Adipose Tissue. Prev. Nutr. Food Sci. 2017, 22, 251–262.doi:10.3746/pnf.2017.22.4.251

Kara M, Ata AM, Özçakar L. Sarcopenic obesity is the real problem in COVID-19 !. Eur J Intern Med. 2021; 93:103-104. doi:10.1016/j.ejim.2021.08.007

Kalinkovich A, Livshits G. et al . Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. Ageing Res Re 2017 35:200–21.

Khan MA, Moverley Smith JE. "Covibesity," a new pandemic. Obes Med 2020; 19:100282. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100282

Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, et al- COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(32):1081-1088. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e3.

Korean Society of Infectious Diseases, Korean Society of Pediatric Infectious Diseases, Korean Society of Epidemiology, Korean Society for Antimicrobial Therapy, Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the epidemiological features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020.J Korean MedSci. 2020;35(10): e112.

Krznaric Ž, BBender DV, Laviano A, Cuerda C, Landi F, Monteiro R, Pirlich M, Barazzoni R. A simple remote nutritional screening tool and practical guidance for nutritional care in primary practice during the COVID-19 pandemic. Clin Nutr 2020 (39) Issue 7, 1983-1087 https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.006.

Laviano A, Koverech A, Zanetti M. Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). Nutrition 2020; 74:110834. doi: 10.1016/j.nut.2020.110834.

Leon-Abarca JA. Obesity and immunodeficiencies are the main pre-existing conditions associated with mild to moderate COVID-19 in children Pediatr Obes. 2020 ;15. Doi: 10.1111/ijpo.12713

Lewnard JA, Liu VX, Jackson ML, et al. Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. BMJ 2020 ;369:m1923.

Li B,Yang J,Zhao F,Zhi L,Wang X, Liu L,BZ, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol 2020. 109:531–38.

Maffetone, P. B., & Laursen, P. B. The perfect storm: Coronavirus (Covid-19) pandemic meets overfat pandemic. Frontiers in public health, 2020 8, 135.

Maurya, R., Bhattacharya, P., Dey, R., & Nakhasi, H. L. Leptin functions in infectious diseases. Frontiers in immunology, 2018, 9, 2741.

Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. Pediatr Allergy Immunol. 2020 (5):454-470. doi: 10.1111/pai.13271.

Messina, G., Polito, R., Monda, V., Cipolloni, L., Di Nunno, N., Di Mizio, G., ... & Sessa, F. (2020). Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: a hypothesis of work. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, *21*(9), 3104; https://doi.org/10.3390/ijms21093104

Monda, V.; Salerno, M.; Fiorenzo, M.; et al. Role of sex hormones in the control of vegetative and metabolic functions of middle-aged women. Front. Physiol. 2017, 8, 773.

Muscogiuri, G., Barrea, L., Savastano, S. et al. Nutritional recommendations for CoVID-19 quarantine. Eur J Clin Nutr 2020 74, 850–851. https://doi.org/10.1038/s41430-020-0635-2

Nehlsen-Cannarella SL, Nieman DC, Fagoaga OR, et al. Saliva immunoglobulins in elite women rowers. Eur J Appl Physiol. 2000; 81:222-228.

Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. J Sports Med Phys Fitness. 1990 Sep;30(3):316-28.

Nieman D, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. J Sport Health Sci. 2019 : 8:201-217.

Nieman DC. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. Med Sci Sports Exerc. 1994; 26:128-139

Nigro, E., Scudiero, O., Monaco, M. L., et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. BioMed research international, 2014, 913. https://doi.org/10.1155/2014/658913

Nogueira-de-Almeida C.A. We need to look at the comorbidities of obesity during childhood and adolescence. Biomed J Sci Tech Res. 2017 :1931–1932.

Nogueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, Del Ciampo IRL, Contini AA, Ued FDV. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. J Pediatr (Rio J). 2020 Sep-Oct;96(5):546-558. doi: 10.1016/j.jped.2020.07.001. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32768388; PMCID: PMC7402231.

Parry SM, Puthucheary ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. Extrem Physiol Med 2015; 4:16. ttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457181. doi: 10.1186/s13728-015-0036-7.

Pawelec G. Age and immunity: what is "immunosenescence"? Exp Gerontol. 2018; 105:4–9.

Pérez-Escamilla R, Cunningham K, Moran VH. COVID-19 and maternal and child food and nutrition insecurity: a complex syndemic Matern Child Nutr 2020;16:e13036. doi: 10.1111/mcn.13036.

Perrotta, F.,; Nigro, E.,; Mollica, M. et al. Pulmonary hypertension and obesity: Focus on adiponectin. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, *20*(4), 912; https://doi.org/10.3390/ijms20040912

Petersen, A., Bressem, K., Albrecht, J., Thieß, H. M., Vahldiek, J., Hamm, B., ... & Adams, L. C. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. Metabolism, 2020 110, 154317. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154317

Peters E. Exercise, immunology and upper respiratory tract infections. Int J Sports Med, 1997 ;18(S-1):S69-S77.

Philippe K, Chabanet C, Issanchou S, Monnery-Patris S. Child eating behaviors, parental feeding practices and food shopping motivations during the COVID-19 lockdown in France: (How) did they change? Appetite.2021 ;161:105132. doi:10.1016/j.appet.2021.105132

Pietrobelli A, Pecoraro L, Ferruzzi A, et al. Effects of COVID-19 lockdown on lifestyle behaviors in children with obesity living in Verona, Italy: a longitudinal study. Obesity 2020 (Silver Spring). 28(8):1382-1385.

Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al., Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. Lancet Oncol. 2008 (7):629-35. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70153-0.

Pujia, R.,; Ferro, Y.,; Maurotti, S. et al. The Effects of COVID-19 on the Eating Habits of Children and Adolescents in Italy: A Pilot Survey Study. Nutrients 2021, 13, 2641. https://doi.org/10.3390/nu13082641

Reis, C. E. G., Bressan , J., & Alfenas, R. C. G. Effect of the diet components on adiponectin levels. Nutricion hospitalaria, 2010, 25(6), 881-888. ISSN 0212-1611 • CODEN NUHOEQ S.V.R. 318

Reisinger KW, van Vugt JLA, Tegels JJW,et al. Functional compromise reflected by sarcopenia, frailty, and nutritional depletion predicts adverse postoperative outcome after colorectal cancer surgery. Ann Surg 2015; 261:345–52.

Rubio-Ruiz ME, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I, Soto ME Mechanisms underlying metabolic syndrome-related sarcopenia and possible therapeutic measures. Int J Mol Sci. 2019;20.

Seidu, S., Gillies, C., Zaccardi, F., et al. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. Endocrinology, diabetes & metabolism, 2021, 4(1), e00176.https://doi.org/10.1002/edm2.176

Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A. S., et al, Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? Maturitas, 2021 143, 1-9. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003

Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. Diabetes Metab Syndr 2020. pp 14:303–10.

Silverio R, Gonçalves DC, Andrade MF,& Seelaender M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Nutritional Status: The Missing Link? Adv Nutr. 2021;12(3):682-692. doi: 10.1093/advances/nmaa125.

Simonnet, A., Chetboun, M., Poissy, J., et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity, 2020 28(7), 1195-1199.

Soeroto, A. Y., Soetedjo , N. N., Purwiga, A. ,& Ferdian, F. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020, Vol 14, Issue 6, 1897-1904 https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029.

Tamara, A., & Tahapary, D . L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: a systematic review. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2020, 14(4), 655-659.

Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. Emerg Infect Dis. 2006;12:1657-1662. ISSN: 1080-6059

Van Zelst, C. M., Janssen, M. L., Pouw, N., et al. Analyses of abdominal adiposity and metabolic syndrome as risk factors for respiratory distress in COVID-19. BMJ 2020, 7(1), e000792.

Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. J Gerontol A Biol SciMed Sci 2002;57:M326–32.

Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, Nieman DC, Dhabhar FS, Shephard RJ, Oliver SJ, Bermon S, Kajeniene A. Position statement. Part two: Maintaining immune health. Exerc Immunol Rev. 2011; 17:64-103. PMID: 21446353.

Wang, Y., Chen, Y., & Qin, Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. Journal of medical virology, 2020, 92(6), 568-576.

Watanabe, M., Caruso, D., Tuccinardi, D., et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive care in patients with COVID-19. Metabolism, 2020, 111, 154319. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154319

Weger-Lucarelli J, Carrau L, Levi LI, Rezelj V, Vallet T, Blanc H, Boussier J, Megrian D Coutermarsh-Ott S, LeRoith T Host nutritional status affects alphavirus virulence, transmission,and evolution. PLoS Pathog. 2019;15:e1008089. doi: 10.1371/journal.ppat.1008089.

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242.3. doi:10.1001/jama.2020.2648

Yang, J., Hu, J., & Zhu, C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Journal of medical virology, 2021, 93(1), 257-261. doi: 10.1002/jmv.26237

Zachariah P., Johnson CL., Halabi KC. et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. JAMA Pediatrics, 2020. 174 (10), e202430. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.2430

Zhang F, Xiong Y, Wei Y, et al. Obesity predisposes to the risk of higher mortality in young COVID-19 patients . J Med Virol.2020 92:2536-2542. 10.1002/jmv.26039 https://doi.org/10.1002/jmv.26039

Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. Neural Regen Res. 2014;9: 101–110. doi: 10.4103/1673-5374.125337.

Sitografia

- WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data
- https://www.worldometers.info/coronavirus/
- https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_21_luglio_2021.pdf
- http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5351&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto
- http://www.perstarbene.it/tag/covid-19/
- https://www.corriere.it/salute/malattie_infettive/20_settembre_29/genoa-ecco-perche-coronavirus-si-diffuso-cosi-tanto-squadra-4ab8c756-0277-11eb-a582-994e7abe3a15.shtml

INTEGRATORI ALIMENTARI IN TEMPO DI COVID

Fausta Natella, Irene Baiamonte, Nicoletta Nardo, Valeria Turfani, Gianni Pastore, Raffaella Canali, Laura Rossi, Maria Mattera

1. Introduzione agli integratori
2. La vitamina C
3. La vitamina D
4. Conclusioni

1. INTRODUZIONE AGLI INTEGRATORI

La nuova malattia (COVID-19) indotta dal coronavirus SARS CoV-2 ha raggiunto lo stato di pandemia diffondendosi rapidamente in tutto il mondo. Dalla sua comparsa a Wuhan, in Cina alla fine del 2019, il COVID-19 ha mostrato immediatamente un alto tasso di diffusione, costringendo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a dichiarare l'11 marzo del 2020, lo stato di pandemia. La popolazione mondiale non era preparata ad affrontare una pandemia (Aktar et al., 2020) e così in breve tempo il COVID-19 è diventato una delle principali cause di morte e disabilità in tutto il mondo. A livello globale, all'8 novembre 2021, i dati ufficiali dell'OMS riportano 249.507.923 casi e 5.044.654 decessi (WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data). In Italia, dal 3 gennaio 2020 all'8 novembre 2021, secondo i dati ufficiali, ci sono stati 4.802.225 casi confermati di COVID-19, con 132,365 decessi (Italy: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data.

Tutti i gruppi di età sono suscettibili al virus, ma dopo infezione da SARS-CoV-2, gli anziani e i pazienti con comorbidità come obesità, diabete e ipertensione mostrano un rischio più elevato di ospedalizzazione, di ammalarsi in modo grave e di morte (Silverio et al., 2021; Infusino et al., 2020). Vi è una forte evidenza che la prevenzione dell'obesità e del diabete di tipo 2 possano ridurre anche il rischio di esiti gravi del COVID-19 e dati gli impatti noti di tutte le forme di malnutrizione sul sistema immunitario, strategie di sanità pubblica finalizzate a ridurre le carenze di micronutrienti e la malnutrizione sono elementi chiave anche nella prevenzione delle forme gravi di COVID-19 (James et al 2021; Zabetakis et al., 2020; Costagliola et al., 2020). L'età e lo stato nutrizionale dei pazienti possono giocare un ruolo fondamentale nell'insorgenza e nell'esito di molte malattie infettive e ciò risulta particolarmente vero nella malattia da COVID-19 (James et al 2021; Moscatelli et al 2021; Silverio et al, 2021; Zabetakis et al., 2020). E' necessaria un'alimentazione adeguata affinché tutte le cellule, comprese quelle del sistema immunitario, funzionino al meglio (Childs et al 2019).

In uno studio longitudinale svolto in pandemia (1 maggio 2020 - 5 febbraio 2021) condotto presso la Queen Mary University di Londra, (COVIDENCE UK Study) sui fattori di aumento del rischio di sviluppo di COVID-19, non sono state evidenziate associazioni in funzione dell'età, sesso, dieta o uso di integratori di micronutrienti. Mentre sono stati associati ad un aumentato rischio di sviluppare COVID-19, l'etnia (britannica asiatica / asiatica) e l'elevato indice di massa corporea (BMI: OR 1,51 [1,20-1,90] per BMI 25,0-30,0 kg/m^2 e 1,38 [1,05-1,82] per BMI >30,0 kg/m^2 *vs* BMI <25,0 kg/m^2) (Holt et al., 2021).

E' noto che una carenza di alcuni micronutrienti indebolisce il sistema immunitario e predispone gli individui ad essere più vulnerabili alle infezioni. Il sistema immunitario è complesso ed ha bisogno di più micronutrienti specifici, tra cui vitamine A, D, C, E, B6 e B12, acido folico, zinco, ferro, rame e selenio, che svolgono ruoli vitali, e agiscono in sinergia per aiutare le cellule immunitarie a funzionare in modo appropriato (Gombart et al 2020; Grant et al. 2020). Quantità adeguate di micronutrienti sono pertanto, essenziali per garantire il corretto funzionamento delle barriere fisiche e delle cellule del sistema immunitario. Per contro, è necessario fare attenzione a considerare che con la integrazione si possa stimolare la funzione immunitaria. Bisogna infatti attenersi alle raccomandazioni nutrizionali, che danno le indicazioni relative apporti, specifici per sesso e fascia d'età, che consentono di evitare carenze cliniche o subcliniche nell'individuo e nella popolazione (Calder et al., 2020; de Faria Coelho-Ravagnani et al., 2021; Gombart et al 2020) senza esporre a rischi da livelli eccessivi di assunzione. Esistono comunque, alcune fasce di popolazione che hanno necessità specifiche aggiuntive, o per assunzioni di micronutrienti alimentari inadeguate e/o perché la loro condizione fisiologica determina un aumento del fabbisogno difficile da coprire con la alimentazione (Grant et al. 2020). Queste condizioni sono chiaramente definite nei LARN (2016); tra di esse ricordiamo, in via non esclusiva, la necessità di integrazione di vitamina B12 nei vegani, la supplementazione di acido folico in gravidanza, la supplementazione di vitamina D e calcio nell'anziano, la integrazione di iodio nella popolazione generale.

Vale la pena ricordare che come riportato dalle Linee guida per una sana alimentazione (CREA, 2019) che fanno riferimento alla normativa di settore, gli integratori alimentari sono "prodotti alimentari destinati ad integrare la dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive e che non sono necessari in caso di una dieta bilanciata e di essa non ne sostituiscono i benefici per la salute. Quindi di fatto in Italia la norma ci dice che gli integratori sono assimilabili agli alimenti. Non così altrove, ad esempio la normativa della Unione Europea (UE) non è univoca e i nutraceutici possono essere generalmente descritti come un medicinale ai sensi della Direttiva 2004/27/CE (20) o come un alimento ai sensi della Direttiva 2002/46/CE del Consiglio Europeo (Lordan et al 2021).

Le infezioni virali sono caratterizzate da una compromissione del sistema immunitario che può essere associata a depauperamento e insufficiente riserva di micronutrienti, tipo alcune vitamine (A, B6, B12, C, D, E, folati) e altri elementi (zinco, ferro, selenio, magnesio e rame) (Alkhatib A., 2020; Grant et al. 2020). La diffusione della pandemia e la assenza di farmaci per curare i malati hanno fatto si che molte revisioni di letteratura si siano domandate se l'assunzione di diverse sostanze (supplementazione) quali acidi grassi essenziali e loro derivati, aminoacidi essenziali, vitamine e minerali potessero migliorare la risposta immunitaria (Gombart et al 2020; Shakoor et al., 2020; Galanakis et al., 2021; Parisi et al., 2021; Infusino et al, 2021; Lordan et al., 2021; Moscatelli et al, 2021; Grant et al. 2020). Diverse revisioni non sistematiche hanno valutato l'importanza dell'uso di integratori alimentari sia per proteggere le persone dal contrarre il COVID-19, sia come aiuto nel trattamento acuto della malattia (Adams et al. 2020; Shakoor et al., 2021).

La limitata disponibilità dei vaccini in alcune regioni del mondo, l'emergere di nuove varianti più infettive del virus e il potenziale timore di future epidemie stagionali hanno spinto molte persone nel periodo di pandemia, ad aumentare l'utilizzo di integratori di vario tipo, comunemente utilizzate come auto-medicamento o per "rafforzare le proprie difese" contro le comuni infezioni invernali, nel tentativo di proteggersi o curarsi (Parisi et al., 2021; Lordan et al 2021). Il ricorso all'uso di integratori alimentari a tutt'oggi è in costante aumento, anche se non con gli incrementi registrati nel periodo iniziale della pandemia, come evidenziato nello studio PLifeCOVID-19 Study, condotto nel 2020 da Hamulka e coll. (2021). Negli Stati Uniti, ad esempio, le vendite di integratori alimentari e nutraceutici che avevano mostrato una crescita annua modesta negli ultimi anni (circa il 5%) sono aumentate del 44% rispetto allo stesso periodo del 2019, nelle 6 settimane precedenti il 5 aprile 2020 (Zabetakis e coll. 2020). In Italia l'utilizzo degli integratori ha coinvolto 32 milioni di italiani (il 65% della popolazione italiana adulta) e le vendite tra il 2018 e fine 2019 sono cresciute del 3,6% (Dati Indagine centro studi FederSalus in coll. con IQVIA 2019/2020). In tutto il 2019 fino a giugno 2020 si è registrato un *trend* in aumento di vendite on-line (conseguenza anche del lockdown) di integratori alimentari con un fatturato di 302 milioni di euro pari al 53% in più rispetto al 2018. Un marcato incremento quindi, verificatosi soprattutto in concomitanza della prima ondata pandemica, quando il clima di paura ed incertezza hanno accresciuto l'interesse e il consumo di composti e alimenti correlati, presupposti potenziare le difese immunitarie o curare la malattia (Hamulka et al. 2021).

Fin dall'inizio della pandemia i consumatori hanno cercato informazioni mediche da varie fonti televisive e/o on-line, dove personaggi di spicco pubblicizzavano la possibilità di prevenire o controllare l'infezione attraverso l'utilizzo di sostanze nutraceutiche in grado di inibire la replicazione di SARS-CoV-2, basandosi sull'ipotesi, non dimostrata, che queste sostanze potessero avere una efficacia nella protezione dai virus respiratori. Sia quando i vaccini non erano ancora disponibili, sia successivamente al loro utilizzo, sono state sviluppate molte ricerche, documenti e osservazioni dirette e indirette, spesso non supportate dal metodo scientifico, volte a trovare metodi o rimedi "alternativi" per ridurre l'incidenza di contagio o da utilizzarsi come coadiuvanti nel controllo della malattia. Carattere distintivo di questa pandemia è stata dunque anche una evoluzione rapida delle informazioni con messaggi spesso contraddittori e molta disinformazione.

Negli ultimi anni, le proprietà farmacologiche dei composti naturali hanno guadagnato una crescente attenzione nel campo degli approcci terapeutici alternativi e coadiuvanti a diverse malattie. Di conseguenza, l'industria alimentare si è focalizzata sulle sostanze bioattive contenute negli alimenti o prodotti naturali denominati nutraceutici, che potrebbero apportare benefici per la salute, oltre ai loro valori nutrizionali intrinseci, soprattutto nella prevenzione delle malattie croniche e, in qualche caso, come coadiuvanti del trattamento farmacologico. Va detto inoltre che, questi composti vengono percepiti come "meno pericolosi" o con "effetti collaterali trascurabili" rispetto alle terapie farmacologiche, tanto che i consumatori propendono per il loro utilizzo per la promozione del loro benessere e salute (Infusino et al., 2020). Questi aspetti, in un momento difficile come la pandemia e in assenza di una cura per il COVID-19 hanno avuto facile terreno per essere traslati come rimedio. Va detto che la percepita non pericolosità della integrazione con i micronutrienti è ampiamente smentita dal fatto che essa, almeno per alcune vitamine e minerali, dipende dal dosaggio. Anche in questo caso la conoscenza delle raccomandazioni nutrizionali è estremamente utile. Infatti, oramai da molti anni i LARN (2016) hanno introdotto il concetto di dose massima ammissibile (UL – Upper Level) che definisce il livello di assunzione di micronutriente che

non deve essere superato per non avere effetti avversi sulla salute. L'UL è definito per molti nutrienti, alcuni di essi ampiamente utilizzati come integratori (vitamina A, vitamina E, Ferro, magnesio, ecc.) e il fatto che per altri non sia definito non vuol dire che il loro uso sia libero ma semplicemente che non si hanno dati sufficienti per conoscere gli effetti avversi di assunzioni eccessive.

In generale i nutraceutici sono sostanze che possono includere nutrienti specifici, integratori alimentari, diete e prodotti erboristici, che potrebbero svolgere un ruolo nella prevenzione dei fenomeni della cascata infiammatoria e dell'ipercoagulazione esercitando la loro azione antinfiammatoria e una attività antiossidante. Tra i nutraceutici, molto utilizzati sono la vitamina E, vitamina C, carotenoidi e alcuni minerali (Zn, Mn, Cu, Se) e polifenoli (flavonoidi, acidi fenolici, stilbeni, lignani) (Infusino et al 2021).

Tra i micronutrienti che hanno effetti sul sistema immunitario ricordiamo le vitamine C e D e lo zinco, ma serve una migliore strutturazione degli studi clinici sull'uomo che affrontino la questione del dosaggio e delle combinazioni in diverse fasce di popolazione per dimostrare i reali benefici indotti da un loro uso contro le infezioni. Ad oggi molte revisioni di letteratura hanno trattato l'argomento sulla necessità o meno di una loro assunzione per prevenire le infezioni, soprattutto respiratorie, e ancora di più nei malati di COVID-19 (Subedi et al., 2021; Galanakis et al 2020; Costagliola et al., 2021; Parisi et al., 2021; James et al. 2021; Pastor et al., 2021; Shakoor et al., 2020). Prove suggestive di potenziali applicazioni in altri contesti terapeutici hanno portato allo studio di specifici integratori alimentari per COVID-19: vitamina C, vitamina D, acidi grassi polinsaturi omega 3, probiotici e zinco, tutti attualmente oggetto di sperimentazione clinica (Lordan et al. 2021). Infusino e coll. (2021) hanno analizzato il possibile ruolo di probiotici e nutraceutici nel ridurre il rischio di infezione da Sars-CoV-2 o mitigare i sintomi di COVID-19. Al momento non ci sono studi chiari e/o indicazioni convincenti che supportino la necessità d'uso di integrazione nella prevenzione e nel trattamento di COVID-19 in individui sani e ben nutriti, ma al contrario esisterebbe un rischio reale di un'assunzione troppo elevata e pericolosa per alcuni nutrienti (Hamulka et al. 2021).

Lo scopo di questo documento è di fare una analisi della numerosissima letteratura pubblicata sull'uso degli integratori in tempo di COVID-19 cercando di fare chiarezza in merito a quanto emerge sulla indicazione d'uso di alcuni integratori alimentari consigliati o selezionati nel contesto del COVID-19. E' stato fatto un primo screening della letteratura selezionando gli studi sull'uomo ed escludendo quelli su modello animale o cellulare. Sono stati inclusi nella valutazione anche revisioni sistematiche che avessero queste caratteristiche. Sono stati inoltre selezionati solamente lavori che riportavano prove di efficacia e non solo ipotesi suggestive. Queste caratteristiche dell'esame della letteratura hanno portato al primo screening dei lavori, che ha riguardato i micronutrienti da trattare in questo documento, che si è concentrato su vitamina D e vitamina C, selezionati in quanto quelli con una maggiore letteratura per le caratteristiche menzionate. Sono stati esclusi molti micronutrienti, anche popolari nella accezione comune come gli acidi grassi omega-3 o lo zinco, per i quali gli studi sull'uomo, corrispondenti ai criteri sopraelencati non erano disponibili o erano troppo limitati

2. VITAMINA D

La Vitamina D (VD) è una vitamina liposolubile, principalmente prodotta nell'epidermide per azione delle radiazioni UVB della luce solare che, in una reazione fotolitica, convertono il 7-deidrocolesterolo in colecalciferolo (Vitamina D3). In quantità minore (≈20% del totale, alle latitudini temperate e per una "normale" esposizione al sole [Bjertness, 2008]), la Vitamina D è assunta con gli alimenti e assorbita nell'intestino tenue per diffusione passiva sotto forma di ergocalciferolo (Vitamina D2).

Sia la vitamina D2 che la vitamina D3 sono metabolizzate (principalmente nel fegato) in 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D] che, a sua volta, viene trasformata (principalmente nei reni, ma anche in altri tessuti e nei macrofagi) in 1.25-diidrossi-vitamina D [1.25$(OH)_2$D], ovvero nella forma della vitamina D metabolicamente attiva nel nostro organismo.

La funzione principale della 1.25$(OH)_2$D si esplica nella regolazione del metabolismo del calcio e del fosforo, aumentandone in modo sensibile l'assorbimento a livello intestinale e mantenendone le concentrazioni ematiche nei livelli ideali per favorire la mineralizzazione del tessuto osseo, dove favorisce la differenziazione degli osteoclasti (LARN). La vitamina D è inoltre importante per il trofismo dell'apparato muscolare, è coinvolta nella regolazione paracrina delle funzioni cellulari, partecipa al sistema di sintesi e rilascio dell'insulina, svolge una azione vasoprotettiva (LARN) e, su modelli cellulari, ha mostrato potenziali effetti anticarcinogenici (Wacker and Holick, 2013).

La vitamina D possiede anche attività immunomodulatorie, grazie alla sua capacità di stimolare la sintesi di proteine antimicrobiche che sembrano capaci di inibire la replicazione virale e ridurre i livelli di citochine pro-infiammatorie (Jimenez-Sousa et al., 2018). La risposta immunitaria della 1.25(OH)2D è normalmente associata a un incremento della immunità innata nei confronti di svariate infezioni che interessano l'apparato respiratorio (LARN), e ci sono indicazioni che potrebbe essere coinvolta nella prevenzione di infezioni acute dell'apparato respiratorio (Martineau, BMJ, 2017).

L'indicatore più affidabile dello stato nutrizionale della vitamina D è il 25(OH)D (Bikle et al., 2017). Sebbene al momento non ci sia un consenso formale riguardo i suoi livelli "normali" nel plasma, attualmente le concentrazioni ematiche di 25(OH)D si considerano "corrette" quando superiori a 30 ng/ml (75 nmol/L).

Sulla base dei suoi effetti immunomodulatori, si è ipotizzato che la carenza di VD potesse essere un possibile fattore di rischio per lo sviluppo del COVID-19. Questa ipotesi è stata inizialmente corroborata dall'osservazione di alcuni studi ecologici che hanno messo in evidenza che le alte latitudini (N+30°N) e la stagione invernale, entrambe fattori di rischio per bassi livelli di VD, erano associate a tassi di mortalità più elevati nelle infezioni da SARS-CoV-2 (Rhodes et al, 2020).

Sulla base di questa ipotesi, sono stati condotti numerosi di studi osservazionali che hanno per lo più riscontrato un'associazione tra carenza di vitamina D, il rischio di infezione da SARS-Cov2, la severità dei suoi esiti (ricovero in terapia intensiva, ventilazione invasiva e non invasiva, ospedalizzazione, tempo di degenza, etc) e la mortalità.

Al momento della scrittura di questa relazione risultano presenti su Scopus 342 studi osservazionali sull'argomento. La gran parte di questi studi sono 1) di tipo retrospettivo o ecologico, 2) eterogenei tra loro (con criteri diversi per l'arruolamento dei pazienti (età, etnia, BMI), per la definizione del

limite di carenza di vitamina D, con diverse modalità e, soprattutto, tempi dei rilevamenti dei livelli sierici della vitamina, etc), 3) ad elevato rischio di errore, per problemi che vanno dalla bassa numerosità del campione fino alla mancata o non chiara correzione per fattori confondenti. Va infatti evidenziato che la carenza di vitamina D è particolarmente frequente negli individui anziani, negli ipertesi e negli individui affetti da obesità, individui che, a loro volta, sono più suscettibili a esiti peggiori della malattia (Yang et al., 2020)

La carenza di VD è, inoltre, enormemente diffusa nella popolazione mondiale (Holick, 2017) ed Europea (cashman, 2016), con una percentuale di individui carenti che si attesta intorno al 40%, percentuali sovrapponibili a quelle osservate nei pazienti affetti da COVID-19 (Ghasemian et al., 2021).

Un ultimo aspetto che va evidenziato è il fatto che un'associazione stabilita attraverso studi di tipo osservazionale non implica necessariamente l'esistenza di un rapporto di causalità, per verificare il quale sono necessari studi randomizzati controllati (*randomized controlled trial, RCT*). Poiché al momento sono disponibili pochi studi di questo tipo (vedi sotto), molti ricercatori hanno cercato di verificare la forza di questa relazione attraverso l'analisi sistematica degli studi osservazionali o utilizzando nuove strategie di ricerca.

Numerose revisioni sistematiche e meta-analisi sono state condotte a questo scopo (Pereira et al., 2020; Akbar et al., 2021; Bassatne et al., 2021; Ghasesian et al., 2021; Crafa et al., 2021; Oscanoa et al., 2021); tutte le revisioni hanno rilevato l'esistenza di associazione tra bassi livelli sierici di 25-OHD e maggior rischio di infezione e/o gravità della patologia e/o mortalità; tale relazione è risultata significativa in alcuni studi (Crafa et al., 2021; Oscanoa et al., 2021; Petrelli et al., 2021) ma non significativa in altri (Bassatne et al., 2021). In ogni caso, la gran parte degli autori hanno concluso il loro lavoro ribadendo che l'esistenza di un'associazione non implica un rapporto di causalità e affermando che le evidenze attuali sono troppo deboli per suggerire la supplementazione di VD come strategia di prevenzione e/o cura del COVID-19 (Nice guideline, 2020; Ben-Eltriki, 2021).

Tra le meta-analisi condotte con più rigore, citiamo il lavoro del gruppo di Bassatne (Bassatne et al., 2021). Questa meta-analisi è stata condotta su 31 studi osservazionali caratterizzati da un elevato livello di eterogeneità. La meta-analisi ha rilevato un trend positivo tra livelli sierici di 25(OH)D <20ng/ml e aumentato rischio di mortalità, accesso alla terapia intensiva, ventilazione forzata e positività al SARS-CoV-2. Comunque, queste associazioni sono risultate non significative e la certezza dell'evidenza molto bassa a causa della bassa qualità degli studi e di risultati inconsistenti e imprecisi.

Nella meta-analisi di Bassatne (Bassatne et al., 2021) i livelli sierici di VD sono risultati essere significativamente più bassi nei pazienti affetti da COVID-19 rispetto a coloro che non ne erano affetti e risultati simili sono stati osservati anche in altre meta-analisi (Ghasemian et al., 2021; Crafa et al., 2021). La natura retrospettiva degli studi, però, può portare ad un importante errore interpretativo di questo risultato. Infatti, diverse condizioni infiammatorie possono determinare una riduzione dei livelli sierici della vitamina, la carenza di VD potrebbe quindi essere un effetto piuttosto che una causa della patologia (causalità inversa). La meta-analisi di Oscanoa (Oscanoa et al., 2021), condotta su 23 studi osservazionali, ha suggerito che livelli di 25(OH)D < 20 ng/mL fossero associati ad un aumento del rischio di malattia grave e mortalità. Tuttavia, in 7 dei 23 articoli considerati sono riportati i livelli di proteina C-reattiva, con valori sempre superiori a 10 mg/L. Questo dato ha fatto ipotizzare agli stessi autori, che le basse concentrazioni di 25(OH)D

potessero essere un epifenomeno del processo infiammatorio associato alla grave infezione da SARS-CoV-2, piuttosto che un fattore di rischio della patologia.

Per verificare ulteriormente l'ipotesi di relazione causale tra VD e COVID-19, sono stati condotti studi di randomizzazione mendeliana, che rappresentano una nuova strategia di ricerca per studiare meglio l'esistenza di un eventuale rapporto di causalità tra una patologia ed un fattore di rischio attraverso l'utilizzo di marcatori genetici come variabili surrogate di esposizione.

Alcuni studi di randomizzazione mendeliana (Cui and Tian, 2021; Butler-Laporte et al., 2021; Liu et al., 2021; Amin and Drenos, 2021) hanno utilizzato un centinaio di varianti genetiche come variabili surrogate di deficienza di 25(OH)D e i dati della coorte della *UK Biobank*. I risultati di tutti e tre questi studi non supportano l'esistenza di un'associazione tra livelli di 25(OH)D e suscettibilità, severità e/o ospedalizzazione per COVID-19.

Comunque, è chiaro che l'unico modo certo per dimostrare se l'associazione tra VD e COVID-19 sia causale sarebbe quella di ricorrere a studi clinici controllati e randomizzati. Purtroppo, al momento sono disponibili solo 4 lavori che hanno studiato in maniera randomizzata e controllata l'effetto della supplementazione di VD sugli esiti del COVID (Entrenas Castillo et al., 2020; Murai et al., 2021; Rastogi et al., 2020; Soliman et al., 2021), vi riportiamo brevemente i risultati di questi studi.

Uno studio clinico randomizzato, doppio cieco e controllato con placebo è stato condotto in Brasile su 240 pazienti ospedalizzati con sintomatologia COVID-19 da severa a moderata (Murai et al., 2021). I pazienti erano randomizzati per ricevere o una singola dose di vitamina D3 (dose particolarmente elevata: 200.000 UI di colecalciferolo) o il placebo, il decorso della malattia era poi seguito per circa 4 mesi. La VD3 non è risultata in grado di ridurre né il tempo di ospedalizzazione, né la mortalità in ospedale, né il numero di pazienti con accesso alla terapia intensiva o con ricorso alla ventilazione meccanica.

Un secondo studio clinico randomizzato è stato condotto in Spagna su un numero inferiore di pazienti ospedalizzati per COVID-19 (n=76) (Entrenas Castillo et al., 2021). I pazienti, che seguivano la terapia al momento disponibile per contrastare l'infezione, erano poi randomizzati per ricevere nessun ulteriore trattamento (n= 26) o un trattamento con dosi molto elevate di 25(OH)D; 1 dose iniziale da 0,532 mg e dosi successive al giorno 3, 7 e poi settimanalmente da 0.266 mg) (n=50). In questo studio, il trattamento con 25(OH)D riduceva significativamente la necessità del ricorso alla terapia intensiva. Va tuttavia evidenziato che lo studio è stato ritenuto di qualità molto bassa e a elevato rischio di errore (Nice Guidline; Bassatne et al., 2021), a causa della bassa numerosità del campione, dell'assenza di un disegno a doppio cieco e controllato con placebo, e ad una distribuzione sbilanciata dei pazienti tra i gruppi (con differenze nella presenza di comorbidità a sfavore del gruppo senza trattamento)

Un altro studio clinico randomizzato e controllato con placebo è stato condotto in India su un ridotto numero pazienti COVID-19 asintomatici o lievemente sintomatici e carenti in VD (25(OH)D<20ng/ml) (n=40) (Rastogi, 2020). I pazienti sono stati randomizzati per ricevere il placebo (n=24) o colecalciferolo (60 000 IU) per 7 o 14 giorni fino al raggiungimento della sufficienza in VD (25(OH)D>50ng/ml) (n=16). Alla fine del follow-up (3 settimane) una maggior percentuale di pazienti che aveva ricevuto il trattamento con VD (62.5%) è diventata negativa al SARS-CoV-2 rispetto al gruppo di controllo (20.8%). Anche in questo caso, però, il lavoro è stato considerato ad elevato rischio di errore (da Rocha et al., 2020).

Infine, uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo è stato condotto in Egitto su un ridotto numero di pazienti anziani affetti da COVID-19 e diabete di tipo II e carenti in VD (25(OH)D<20ng/ml) (n=56) (Soliman et al., 2021). I pazienti erano randomizzati per ricevere un placebo (n=16) o un'iniezione intramuscolo di colecalciferolo (200000 IU) (n=40). Alla fine del follow-up (6 settimane) non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella mortalità e severità da COVID-19 nel gruppo di controllo e nel gruppo che aveva ricevuto il trattamento

Il numero, la numerosità e la qualità dei risultati degli studi RCT non permettono di trarre conclusioni diverse da quelle finora delineate: le evidenze finora a disposizione (anche quelle provenienti dai RCT) sono del tutto insufficienti per supportare l'uso della VD nella gestione del COVID-19 (da Rocha, 2020).

In conclusione, possiamo affermare che, allo scopo di mantenere la salute muscolare e ossea, la supplementazione di VD è necessaria e auspicabile nelle persone carenti (gruppi particolarmente a rischio sono le persone che si espongono poco al sole, sono di pelle scura o hanno problemi di assorbimento della VD), mentre la supplementazione non può essere suggerita allo scopo di prevenire o curare il COVID-19.

3. VITAMINA C

La vitamina C (acido ascorbico) è una vitamina idrosolubile che svolge un ruolo importante come antiossidante e come cofattore della via biosintetica del collagene, nel metabolismo della carnitina e delle catecolamine e per l'assorbimento del ferro dalla dieta. È un nutriente essenziale, perché come la maggior parte delle vitamine non può essere sintetizzato dal corpo umano ed è necessario assumerlo attraverso la dieta. L'assunzione minima giornaliera raccomandata di vitamina C secondo i LARN è di 105 mg per un uomo adulto e 85 mg per una donna adulta. La frutta e la verdura sono un'ottima fonte di vitamina C e con un'alimentazione varia ed equilibrata si raggiunge e si supera il fabbisogno giornaliero senza dover ricorrere all'utilizzo di integratori (Milani et al., 2021).

Nel 1970, Linus Pauling, vincitore del premio Nobel per la chimica, scrisse un libro che generò sull'opinione pubblica un grande interesse che persiste ancora oggi. Sostenendo che la vitamina C fosse in grado di prevenire e alleviare i sintomi del comune raffreddore, Pauling ne raccomandava un consumo giornaliero di 1000 mg (Pauling, 1970; Pauling, 1971). Successivamente, sono stati eseguiti molti studi scientifici con lo scopo di verificare gli effetti benefici della vitamina C sul sistema immunitario e le infezioni respiratorie. Tuttavia, mentre è noto che una dieta equilibrata che sia in grado di soddisfare l'assunzione giornaliera di vitamina C e garantirne adeguati livelli corporei, influenzi positivamente il sistema immunitario riducendo la suscettibilità alle infezioni (Fondell et al., 2011), i dati disponibili non supportano l'ipotesi che una integrazione per via orale di vitamina C rinforzi l'immunità e riduca l'incidenza di raffreddori in adulti (Hemilä et al., 2013; Gómez et al., 2018) e bambini (Vorilhon et al., 2019). Invece, risultano discordanti i dati sull'effetto della supplementazione sulla durata del raffreddore, (Vorilhon et al., 2019; Hemilä et al., 2013; Quidel et al., 2018), rendendo impossibile trarre alcuna conclusione; analogamente, i dati sull'effetto della supplementazione nella prevenzione e trattamento della polmonite sono insufficienti per poter supportare l'effetto benefico della vitamina C (Padhani et al., 2020). Per i pazienti critici le evidenze di efficacia della vitamina C (da sola o insieme ad altri antiossidanti) sono deboli e/o contrastanti (James et al., 2021). Una metanalisi, pubblicata nel 2018 che prendeva in considerazione pazienti in

terapia intensiva con sepsi grave trattati con vitamina C per via endovenosa ha ottenuto risultati favorevoli sulla riduzione della ventilazione meccanica ma non sulla mortalità complessiva (Zhang et al. 2018). In una revisione sistemica più recente, anch'essa su pazienti in condizioni critiche, la somministrazione di vitamina C per via endovenosa non ha avuto effetti significativi sulla durata della degenza in terapia intensiva o ospedaliera e sulla riduzione della ventilazione meccanica, mentre ha determinato una lieve riduzione della mortalità (Langlois et al.2019).

Seguendo la base teorica e il pregresso utilizzo della vitamina C in pazienti con infezioni respiratorie gravi, si è sviluppato un grande interesse per il possibile ruolo che può avere il trattamento con vitamina C su pazienti affetti da COVID-19 e nell'ultimo anno sono uscite diverse pubblicazioni sull'argomento.

La gran parte di questi studi sono studi osservazionali di qualità medio bassa, condotti su un numero limitato di persone e generalmente non controllati per possibili fattori confondenti. Gli studi clinici randomizzati e controllati (*randomized controlled trial, RCT*) sono scarsi e alcuni di questi sono ancora in attesa di risultati (Milani et al., 2021).

Alcuni studi osservazionali, condotti su un limitato gruppo di persone (da 8 a 21) hanno misurato i livelli di vitamina C in pazienti COVID ospedalizzati (in alcuni casi nel reparto di terapia intensiva), la concentrazione plasmatica di acido ascorbico è risultata non rilevabile (Chiscano-Camón et al., 2020) o al di sotto dei livelli di normalità (Pincemail et al., 2021) o inferiore ai livelli misurati in un gruppo di controllo (Xing et al., 2021). Uno studio osservazionale condotto in Spagna ha misurato i livelli di diversi micronutrienti, tra cui la vitamina C, in pazienti ospedalizzati per COVID. Il 100% dei pazienti nei quali era stata misurata (n=55) aveva valori al di sotto della norma, ciò nonostante, non è stata osservata alcuna associazione tra i livelli di vitamina C e il ricorso a intubazione orto-tracheale o alla terapia intensiva (Tomasa-Irriguible et al., 2021).

In altri studi è stato valutato retrospettivamente l'effetto terapeutico della vitamina C (somministratata, come adiuvante alla terapia standard, in forma orale oppure attraverso infusione intravenosa) in pazienti COVID ospedalizzati; la gran parte di questi studi sono stati condotti su piccoli gruppi o addirittura sono case-report su singoli pazienti.

Alcuni di questi studi hanno mostrato che l'assunzione di vitamina C (da sola o in combinazione con zinco) era associata ad una riduzione della mortalità (Gao et al., 2021; Krishnan et al., 2020) o dell'aggravamento della malattia (Zhao et al., 2021); altri non hanno mostrato alcuna associazione tra l'assunzione della vitamina e la sopravvivenza (Capone et al., 2021), mentre in altri il gruppo trattato con vitamina C mostrava una maggior mortalità rispetto al gruppo di controllo (Li et al., 2021; Mulhem et al., 2021).

Per quanto riguarda l'effetto dell'integrazione di vitamina C sulla prevenzione della malattia, possiamo citare solo uno studio in cui sono stati analizzati i dati auto-dichiarati dagli utenti di una App (*Covid Symton Study*) utilizzata da circa 400000 persone in Inghilterra. Attraverso l'app agli utenti era retrospettivamente richiesto di conoscere l'uso di supplementi e i risultati dei test molecolari per la diagnosi di COVID-19. L'analisi di questi dati, controllata per fattori confondenti (quali il sesso, l'età, il BMI, e la presenza di comorbidità) ha mostrato l'assenza di relazione tra integrazione con la vitamina C e positività al test (Louca et al., 2021).

Uno studio di randomizzazione mendeliana, che ha utilizzato 9 SNP come variabili surrogate per la misura dei livelli plasmatici di vitamina C nella coorte del *COVID-19 Host genetics Initiative*, dimostra

che i livelli di vitamina geneticamente predetti non sono associati con l'infezione, la severità o l'ospedalizzazione per COVID-19 (Hui et al., 2021).

L'effetto terapeutico della vitamina C è stato valutato attraverso studi clinici non controllati (Alamdari et al. 2020) e in alcuni RCT; questi studi sono stati condotti su un numero limitato di pazienti, 3 su 4 non erano controllati con placebo, in alcuni casi il gruppo trattato e il gruppo di controllo non erano perfettamente bilanciati (ad esempio per il sesso, Zhang et al., 2021) e in nessuno degli studi era misurata la concentrazione plasmatica di vitamina C prima, durante e dopo il trattamento. Infine, 3 RCT su 4 sono stati condotti con dosi molto elevate di vitamina C infuse per via endovenosa, questo permette di raggiungere concentrazioni plasmatiche di vitamina molto più elevate di quelle che si possono raggiungere attraverso l'uso di integratori alimentari. Infatti, l'assorbimento intestinale così come l'escrezione dell'acido ascorbico sono processi finemente regolati in modo da mantenere la concentrazione plasmatica a livelli non superiori a 70-80 microM. Superate queste dosi, un ulteriore assorbimento intestinale è inibito a causa della saturazione del trasportatore intestinale SVCT1 (*Sodium-dependent Vitamin C Transporters*) (Levine M et al, 1996). E' stato dimostrato, però, che dosi eccessive di vitamina C possono causare eventi avversi come nausea e diarrea, mentre dosaggi elevati di supplementi possono essere direttamente correlati ad un aumento urinario di ossalati, uno dei principali metaboliti della vitamina C (Massey et al., 2005; D'Costa et al., 2019).

I risultati degli studi con somministrazione intravenosa di vitamina C sono quindi relativi ad un trattamento terapeutico piuttosto che all'integrazione. Nonostante ciò, riportiamo in dettaglio i risultati di questi studi.

In uno studio clinico randomizzato condotto negli USA, 214 pazienti sottoposti a cure ambulatoriali per infezione da SARS-CoV2 erano randomizzati in quattro gruppi per ricevere nessun trattamento oltre la cura standard, o 10g zinco gluconato (20 ng) o acido ascorbico (8000 mg) o la combinazione di Zinco e VC per 10 giorni. La supplementazione di VC non è risultata in grado di ridurre il numero di giorni necessari ad una riduzione del 50% dei sintomi e lo studio è stato interrotto per futilità, perché i pazienti che ricevevano la cura standard senza supplementazione avevano lo stesso tempo di remissione dei sintomi rispetto agli altri trattamenti (Thomas et al., 2021).

Uno studio RCT multicentrico è stato condotto in Cina su 56 pazienti COVID in condizioni critiche. I pazienti erano randomizzati per ricevere un placebo o una dose molto elevata di VC per via endovenosa (24 g/giorno per 7 giorni) in aggiunta alla terapia standard. Sebbene l'infusione di VC determinasse un beneficio sui livelli di ossigenazione del sangue, non era osservata nessuna differenza sul tempo trascorso in assenza di ventilazione meccanica invasiva e sulla mortalità a 28 giorni (Zhang et al., 2021).

Un piccolo studio randomizzato condotto in Iran, su 60 pazienti COVID in condizioni critiche e trattatati con terapia standard riporta che, nei pazienti trattati (n=30), una dose elevata di VC (6g/giorno per 5 giorni, iniettata per via endovenosa) determina qualche piccolo beneficio di breve termine (riduzione della T corporea e maggiore saturazione di ossigeno), un aumento nella lunghezza dell'ospedalizzazione e nessun effetto nella lunghezza della permanenza in terapia intensiva e nella mortalità (JamaliMoghadamSiahkali et al., 2021).

Uno altro studio RCT è stato eseguito in Pakistan su 150 pazienti con COVID severo. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, un controllo (n=75), a cui è stata somministrata la terapia standard, e il gruppo di intervento (n=75), a cui è stata somministrata la terapia standard con aggiunta di una

dose intravenosa di vitamina C (50 mg/kg/al giorno, numero di giorni non specificato nel lavoro). Nel gruppo di intervento è stata evidenziata una più precoce scomparsa dei sintomi e una minor durata del periodo di ricovero, ma non una riduzione nell'uso della ventilazione meccanica e della mortalità (Kumari et al., 2021).

In conclusione, non esistono raccomandazioni cliniche per la popolazione sana, che siano supportate da dati, per l'utilizzo di vitamina C allo scopo di ridurre significativamente il rischio di infezioni respiratorie. Inoltre, i pochi studi disponibili sulla relazione tra vitamina C e COVID, essendo di bassa qualità e con risultati incoerenti, non supportano l'uso della vitamina C, neanche a dosi elevate, nel trattamento e nella prevenzione del COVID.

4. CONCLUSIONI

Il nesso causale tra l'assunzione di determinate sostanze, come alcune vitamine e la prevenzione di eventi infettivi non è sempre stata dimostrata quindi, l'assunzione di nutraceutici per prevenire le infezioni, soprattutto respiratorie, è ancora oggi oggetto di discussione. Nutrienti come la vitamina C, la vitamina D, ma anche altri come lo zinco è noto che hanno proprietà antinfiammatorie, antitrombotiche e antiossidanti e quindi è lecito pensare che potrebbero avere un ruolo nel prevenire o attenuare le manifestazioni infiammatorie e vascolari associate al COVID-19 (Zabetakis et al., 2020). Ma ad oggi mancano certezze sul ruolo di questi ed altri componenti dietetici nel potenziare le difese immunitarie e sul modo in cui una loro integrazione, sia in termini qualitativi che quantitativi, potrebbe essere utilizzata come modalità terapeutica potenziale per ridurre i tassi di morbilità e mortalità dei pazienti con COVID-19. (Lordan et al., 2021).

Al momento, per controllare il COVID-19 non c'è altro da fare che sottoporsi alla vaccinazione, continuare le misure di prevenzione legate ai comportamenti come un adeguato distanziamento interpersonale, igiene accurata e l'uso di mascherine (Zabetakis et al., 2020; Shakoor et al., 2021). Le ricerche al momento non hanno fornito indicazioni conclusive sulla utilità dell'uso della integrazione di micronutrienti nella infezione da COVID-19; non sono ancora disponibili studi clinici specifici che dimostrano non solo un loro effetto, ma un loro effetto protettivo specifico, e non ne sono definite le quantità. In altri termini, micronutrienti come le vitamine C, D, E, zinco, selenio e gli acidi grassi omega 3 hanno effetti immunomodulatori ben consolidati, ma questo non vuol dire che servano nella prevenzione e nella gestione del COVID-19 (Shakoor 2021).

Va fatta estrema cautela nella comunicazione in tal senso, perché la pandemia ha reso i consumatori più fragili e più suscettibili alla disinformazione e delle false promesse che spesso circondano alcuni integratori, ed è compito del mondo scientifico non aumentare la confusione in un momento così complicato (Lordan et al., 2021). Per contro i consumatori stessi più che cercare rimedi alternativi dovrebbero fare riferimento alle linee guida basate sull'evidenza scientifica idonee a guidare le decisioni terapeutiche (Adams et al., 2020; Zabetakis el al., 2020) e soprattutto attenersi alle norme per la profilassi. Per contro anche il mondo scientifico ha avuto delle responsabilità con il ricorso forse eccessivo alla pubblicazione di tanti, forse troppi, lavori che hanno cercato un legame tra integrazione e COVID-19.

Nella recente revisione sistematica di James e collaboratori (2021) sul ruolo della nutrizione nella malattia da COVID-19, ossia malnutrizione in tutte le sue forme (per eccesso e per difetto) e stato di nutrizione dei micronutrienti (carenza o eccesso), gli autori hanno concluso che le prove

scientifiche attuali, in assenza dei risultati di studi clinici in corso, sono ancora insufficienti per poter consigliare un utilizzo di integratori ad alto dosaggio al fine di prevenire una malattia grave o accelerare il recupero, svolgendo così un ruolo di supporto nei pazienti COVID-19 (James et al 2021).

Attenzione deve essere fatta al non considerare gli integratori scevri da pericolo perché "naturali"; ci sono tante sostanze naturali pericolose e i micronutrienti, che sono fondamentali per la salute, se presi in dosi eccessive possono avere effetti avversi. Dosi eccessive che difficilmente sono raggiungibili con la alimentazione, i micronutrienti si chiamano perché necessari all'organismo in piccolissime quantità. L'eccesso di assunzione è invece una possibilità in caso di uso di integratori, in quanto forme concentrate di micronutrienti. Anche durante la pandemia seguire modelli dietetici sani, evitando eccessi è un elemento favorevole anche contro le infezioni (de Faria Coelho-Ravagnani et al., 2021; Zabetakis et al., 2020): ciò è particolarmente importante per le persone più vulnerabili, a più alto rischio di infezione, che dovrebbero almeno mantenere uno stato nutrizionale ottimale assicurandosi, con una dieta bilanciata e variata, una giusta assunzione dei nutrienti (micro e macronutrienti) a loro necessari, secondo le quantità raccomandate e specifiche a seconda del sesso, dell'età e dei propri fabbisogni (SINU, 2016).

In conclusione, dunque giova ribadire che è noto e ampiamente dimostrato che vi è un legame molto stretto tra sistema immunitario e alimentazione e quindi, occorre "mangiare" e "mangiare bene" per non compromettere le difese dell'organismo, correggendo in maniera adeguata le singole carenze nutrizionali accertate, ma senza lasciarsi suggestionare da teorie infondate.

Referenze bibliografiche

Adams, Kathleen K., William L. Baker, and Diana M. Sobieraj. Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19 (2020) Annals of Pharmacotherap, 54, 8 820-826

Akbar, M.R., Wibowo, A., Pranata, R., Setiabudiawan, B. Low Serum 25-hydroxyvitamin D (Vitamin D) Level Is Associated With Susceptibility to COVID-19, Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis (2021) Frontiers in Nutrition, 8, art. no. 660420

Akhtar, Saeed, et al. "Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19."*Nutrition Reviews* 79.3 (2021): 289-300.

Alkhatib, A. (2020). Antiviral functional foods and exercise lifestyle prevention of coronavirus. Nutrients,12(9), 2633.

Alamdari, D.H.; Moghaddam, A.B.; Amini, S.; Keramati, M.R.; Zarmehri, A.M.; Alamdari, A.H.; Damsaz, M.; Banpour, H.; Yarahmadi, A.; Koliakos, G. Application of methylene blue -vitamin C–N-acetyl cysteine for treatment of critically ill COVID-19 patients, report of a phase-I clinical trial (2020) Eur J Pharmacol, 885, 173494.

Amin, H.A., Drenos, F. No evidence that vitamin D is able to prevent or affect the severity of COVID-19 in individuals with European ancestry: A Mendelian randomisation study of open data (2021) BMJ Nutrition, Prevention and Health, 4 (1), pp. 42-48.

Bassatne, A., Basbous, M., Chakhtoura, M., El Zein, O., Rahme, M., El-Hajj Fuleihan, G. The link between COVID-19 and VItamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis (2021) Metabolism: Clinical and Experimental, 119, art. no. 154753

Ben-Eltriki, M., Hopefl, R., Wright, J.M., Deb, S. Association between Vitamin D Status and Risk of Developing Severe COVID-19 Infection: A Meta-Analysis of Observational Studies (2021) Journal of the American College of Nutrition.

Bikle D., Bouillon R., Thadhani R., Schoenmakers I. (2017) Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 173: 105-116

Bjertness, E. Solar Radiation and Human Health. The Norwegian Academy of 621 Science and Letters, Oslo, pp:102-113, 2008

Butler-Laporte, G., Nakanishi, T., Mooser, V., Morrison, D.R., Abdullah, T., Adeleye, O., Mamlouk, N., Kimchi, N., Afrasiabi, Z., Rezk, N., Giliberti, A., Renieri, A., Chen, Y., Zhou, S., Forgetta, V., Brent Richards, J. Vitamin D and COVID-19 susceptibility and severity in the COVID-19 host genetics initiative: A Mendelian randomization study (2021) PLoS Medicine, 18 (6), art. no. 1003605,

Capone, S.; Abramyan, S.; Ross, B.; Rosenberg, J.; Zeibeq, J.; Vasudevan, V.; Samad, R.; Gerolemou, L.; Pinelis, E.; Gasperino, J.; et al. Characterization of Critically Ill COVID-19 Patients at a Brooklyn Safety-Net Hospital Cureus (2020), 12.

Childs, C. E., Calder, P. C., & Miles, E. A. (2019). Diet and immune function.

Chiscano-Camón, L., Ruiz-Rodriguez, J.C., Ruiz-Sanmartin, A., Roca, O., Ferrer, R. Vitamin C levels in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome (2020) Critical Care, 24 (1), art. no. 03249

Costagliola, G., Spada, E., Comberiati, P., & Peroni, D. G. (2021). Could nutritional supplements act as therapeutic adjuvants in COVID-19?. *Italian journal of pediatrics*, *47*(1), 1-5.

Crafa, A., Cannarella, R., Condorelli, R.A., Mongioì, L.M., Barbagallo, F., Aversa, A., La Vignera, S., Calogero, A.E. Influence of 25-hydroxy-cholecalciferol levels on SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis (2021) EClinicalMedicine, 37, art. no. 100967,

Cui, Z., Tian, Y. Using genetic variants to evaluate the causal effect of serum vitamin D concentration on COVID-19 susceptibility, severity and hospitalization traits: a Mendelian randomization study (2021) Journal of Translational Medicine, 19 (1), art. no. 300

de Faria Coelho-Ravagnani, Christianne, et al. "Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic." *Nutrition Reviews* 79.4 (2021): 382-393

da Rocha, A.P., Atallah, A.N., Aldrighi, J.M., Pires, A.L.R., dos Santos Puga, M.E., Pinto, A.C.P.N. Insufficient evidence for vitamin D use in COVID-19: A rapid systematic review (2021) International Journal of Clinical Practice

D'Costa MR, Winkler NS, Milliner DS, Norby SM, Hickson LJ, Lieske JC. Oxalosis Associated With High-Dose Vitamin C Ingestion in a Peritoneal Dialysis Patient. Case Reports Am J Kidney Dis. 2019; 74(3):417-420. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.022.

Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L.M., Vaquero Barrios, J.M., Alcalá Díaz, J.F., López Miranda, J., Bouillon, R., Quesada Gomez, J.M. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study (2020) Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 203, art. no. 105751

Fondell E, Bälter O, Rothman KJ, Bälter K. Dietary intake and supplement use of vitamins C and E and upper respiratory tract infection. Am Coll Nutr. 2011; 30(4):248-58. doi: 10.1080/07315724.2011.10719967

Galanakis, Charis M., et al. "Food ingredients and active compounds against the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A comprehensive review." *Foods* 9.11 (2020): 1701.

Gao, D., Xu, M., Wang, G., Lv, J., Guo, Y., Guo, Y., Zhang, D., Yang, H., Jiang, W., Deng, F., Xia, G., Lu, Z., Lv, L., Gong, S. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study (2021) Aging, 13 (5), pp. 7020-7034.

Ghasemian, R., Shamshirian, A., Heydari, K., Malekan, M., Alizadeh-Navaei, R., Ebrahimzadeh, M.A., Ebrahimi Warkiani, M., Jafarpour, H., Razavi Bazaz, S., Rezaei Shahmirzadi, A., Khodabandeh, M., Seyfari, B., Motamedzadeh, A., Dadgostar, E., Aalinezhad, M., Sedaghat, M., Razzaghi, N., Zarandi, B., Asadi, A., Yaghoubi Naei, V., Beheshti, R., Hessami, A., Azizi, S., Mohseni, A.R., Shamshirian, D. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis (2021) International Journal of Clinical Practice, .

Gombart, Adrian F., Adeline Pierre, and Silvia Maggini. "A review of micronutrients and the immune system–working in harmony to reduce the risk of infection." *Nutrients* 12.1 (2020): 236.

Gómez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Does vitamin C prevent the common cold? Medwave 2018;18(4):e7236 doi: 10.5867/medwave.2018.04.7236

Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Vitamin D supplementation could prevent and treat influenza, coronavirus, and pneumonia infections

Hamulka, Jadwiga, et al. "Dietary Supplements during COVID-19 outbreak. Results of Google Trends analysis supported by PLifeCOVID-19 online studies." *Nutrients* 13.1 (2021): 54.

Hemilä H, Chalker C, and Cochrane Acute Respiratory Infections Group. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4

Holick, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention (2017) Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 18 (2), pp. 153-165.

Hui, L.L., Nelson, E.A.S., Lin, S.L., Zhao, J.V. The role of vitamin C in pneumonia and COVID-19 infection in adults with European ancestry: a Mendelian randomisation study (2021) European Journal of Clinical Nutrition,

Indagine di settore: La filiera italiana dell'integratore alimentare – Edizione 2019/2020 - Federsalus Dati Indagine centro studi Feder-Salus in collaborazione con IQVIA

Infusino, Fabio, et al. "Diet supplementation, probiotics, and nutraceuticals in SARS-CoV-2 infection: a scoping review." *Nutrients* 12.6 (2020): 1718.

JamaliMoghadamSiahkali, S., Zarezade, B., Koolaji, S., SeyedAlinaghi, S.A., Zendehdel, A., Tabarestani, M., Sekhavati Moghadam, E., Abbasian, L., Dehghan Manshadi, S.A., Salehi, M., Hasannezhad, M., Ghaderkhani, S., Meidani, M., Salahshour, F., Jafari, F., Manafi, N., Ghiasvand, F. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial (2021) European Journal of Medical Research, 26 (1), art. no. 20,

James, Philip T., et al. The Role of Nutrition in COVID-19 Susceptibility and Severity of Disease: A Systematic Review. (2021) The Journal of nutrition, 1854-1878.

Jiménez-Sousa, M., Martínez, I., Medrano, L.M., Fernández-Rodríguez, A., Resino, S. Vitamin D in human immunodeficiency virus infection: Influence on immunity and disease (2018) Frontiers in Immunology

Krishnan, S.; Patel, K.; Desai, R.; Sule, A.; Paik, P.; Miller, A.; Barclay, A.; Cassella, A.; Lucaj, J.; Royster, Y.; et al. Clinical comorbidities, characteristics, and outcomes of mechanically ventilated patients in the State of Michigan with SARS-CoV-2 pneumonia. J. Clin. Anesth. (2020), 67, 110005.

Kumari, P.; Dembra, S.; Dembra, P.; Bhawna, F.; Gul, A.; Ali, B.; Sohail, H.; Kumar, B.; Memon, M.K.; Rizwan, A. The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19. Cureus (2020), 12, 10–13.

LARN-Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana- IV Revisione Ed. SINU 2014

Li, M., Ching, T.H., Hipple, C., Lopez, R., Sahibzada, A., Rahman, H. Use of Intravenous Vitamin C in Critically Ill Patients With COVID-19 Infection (2021) Journal of Pharmacy Practice

Lordan, Ronan, Halie M. Rando, and Casey S. Greene. "Dietary supplements and nutraceuticals under investigation for COVID-19 prevention and treatment." *Msystems* 6.3 (2021): e00122-21.

Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J, Cantilena LR. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. Proc Natl Acad Sci. 1996; 93(8):3704–3709. doi:10.3945/an110.000109

Li, X., van Geffen, J., van Weele, M., Zhang, X., He, Y., Meng, X., Timofeeva, M., Campbell, H., Dunlop, M., Zgaga, L., Theodoratou, E. An observational and Mendelian randomisation study on vitamin D and COVID-19 risk in UK Biobank (2021) Scientific Reports, 11 (1), art. no. 18262

Linee guida per una sana alimentazione Ed. 2019 CREA.

Langlois, PL; Manzanares, W; Adhikari, NA-O; Lamontagne, F; Stoppe, CA-O; Hill, A; Heyland, DK Vitamin C Administration to the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis (2019) JPEN, 43, 335–346

Lordan, Ronan, Halie M Rando, and Casey S Greene "Dietary supplements and nutraceuticals under investigation for COVID-19 prevention and treatment"*Msystems* 6.3 (2021): e00122-21.

Louca, P, Murray, B, et al., Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: Insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app (2021) BMJ Nutrition, Prevention and Health, 4 (1), pp. 149-157.

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017; 356:i6583

Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk Clinical Trial J Nutr 2005;135(7):1673-7. doi: 10.1093/jn/135.7.1673.

Milani GP, Marina Macchi and Anat Guz-Mark. Vitamin C in the treatment of COVID-19 Nutrients 2021,13,1172 https://doi.org/10.3390/nu13041172.

Moscatelli, Fiorenzo, et al. "COVID-19: Role of nutrition and supplementation." *Nutrients* 13.3 (2021): 976.

Mulhem, E., Oleszkowicz, A., Lick, D. 3219 hospitalised patients with COVID-19 in Southeast Michigan: A retrospective case cohort study (2021) BMJ Open, 11 (4), art. no. e042042

Murai, IH, Fernandes, AL, et al Effect of a Single High Dose of Vitamin D3on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial (2021) JAMA - Journal of the American Medical Association, 325 (11), pp. 1053-1060.

National Institute for Health and Care Excellence (2020) Vitamin D for COVID-19 Evidence reviews for the use of vitamin D supplementation as prevention and treatment of COVID-19 (NICE Guidline 187) Available at https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/evidence/evidence-reviews-for-the-use-of-vitamin-d-supplementation-as-prevention-and-treatment-of-covid19-pdf-8957587789 (Accessed 11 October 2021)

Oscanoa, TJ, Amado, J, Vidal, X, Laird, E, Ghashut, RA, Romero-Ortuno, R The relationship between the severity and mortality of SARS-COV-2 infection and 25-hydroxy vitamin D concentration - a metaanalysis (2021) Advances in Respiratory Medicine, 89 (2), pp. 175-187.

Pauling L. Vitamin C and the Common Cold. Freeman; San Francisco, CA, USA: 1970.

Pauling L. The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold. Proc Natl Acad Sci 1971 68(11): 2678–268. doi: 10.1073/pnas.68.11.2678

Padhani ZA, Moazzam Z, Ashraf A, Bilal H, Salam RA, Das JK, Bhutta, ZA. Vitamin C supplementation for prevention and treatment of pneumonia. Cochrane Database Syst. Rev. 2020 doi: 10.1002/14651858.CD013134.pub2

Parisi GF, Carota G, et al, Nutraceuticals in the Prevention of Viral Infections, including COVID-19, among the Pediatric Population: A Review of the Literature (2021) International Journal of Molecular Sciences, *22*(5), 2465.

Pereira, M., Dantas Damascena, A., Galvão Azevedo, L.M., de Almeida Oliveira, T., da Mota Santana, J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis (2020) Critical Reviews in Food Science and Nutrition

Petrelli, F., Luciani, A., Perego, G., Dognini, G., Colombelli, P.L., Ghidini, A. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies (2021) Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 211, art. no. 105883

Pincemail, J., Cavalier, E., Charlier, C., Cheramy–bien, J.-P., Brevers, E., Courtois, A., Fadeur, M., Meziane, S., Goff, C.L., Misset, B., Albert, A., Defraigne, J.-O., Rousseau, A.-F.Oxidative stress status in covid-19 patients hospitalized in intensive care unit for severe pneumonia. A pilot study (2021) Antioxidants, 10 (2), art. no. 257, pp. 1-12.

Quidel S, Gómez E, Bravo-Soto G, Ortigoza A. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? Review Medwave. 2018;18(6):e7261. doi: 10.5867/medwave.2018.06.7260

Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., Puri, G.D., Malhotra, P. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study) (2020) Postgraduate Medical Journal,

Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jun;51(12):1434-1437. doi: 10.1111/apt.15777. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32311755; PMCID: PMC7264531.

Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A. S., Ali, H. I., Platat, C., Ismail, L. C., ... & Stojanovska, L. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?. *Maturitas*,*143*, 1-9.

Silverio, R., Gonçalves, D. C., Andrade, M. F., & Seelaender, M. (2021). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and nutritional status: the missing link?. *Advances in Nutrition*, *12*(3), 682-692..

Soliman, A.R., Abdelaziz, T.S., Fathy, A. Impact of Vitamin D Therapy on the Progress COVID-19: Six Weeks Follow-Up Study of Vitamin D Deficient Elderly Diabetes Patients (2021) Proceedings of Singapore Healthcare

Subedi, Lalita, et al. "Adjunctive nutraceutical therapies for COVID-19." *International Journal of Molecular Sciences* 22.4 (2021): 1963.

Thomas S, Patel D., et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction among Ambulatory Patients with SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial (2021) JAMA Network Open, 4 (2), art. no. e210369,

Tomasa-Irriguible, T.-M., Bielsa-Berrocal, et al. Low levels of few micronutrients may impact COVID-19 disease progression: An observational study on the first wave (2021) Metabolites, 11 (9), art. no. 565,

Vorilhon P, Arpajou , Vaillant Roussel H, Merlin E, Pereira B, Cabaillot A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. Meta-Analysis Eur J Clin Pharma. 2019;75(3):303-311. doi: 10.1007/s00228-018-2601-7

Wacker, M. & Holick, M. F. Vitamin D: effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. (2013). *Nutrients.* **5**(1), 111–148.

Xing, Y., Zhao, B., Yin, L., Guo, M., Shi, H., Zhu, Z., Zhang, L., He, J., Ling, Y., Gao, M., Lu, H., Mao, E., Zhang, L. Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding (2021) Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 196, art. no. 113927

Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., Zhou, Y. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis (2020) International Journal of Infectious Diseases, 94, pp. 91-95.

Zabetakis, I., Lordan, R., Norton, C., & Tsoupras, A. (2020). COVID-19: the infammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients*, *12*(5), 1466.

Zhang, M.; Jativa, D.F. Vitamin C supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. (2018) SAGE Open Med, 6.

Zhang, J., Rao, X., Li, Y., Zhu, Y., Liu, F., Guo, G., Luo, G., Meng, Z., De Backer, D., Xiang, H., Peng, Z. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients (2021) Annals of Intensive Care, 11 (1), art. no. 5

Zhao, B., Liu, M., Liu, P., Peng, Y., Huang, J., Li, M., Wang, Y., Xu, L., Sun, S., Qi, X., Ling, Y., Li, J., Zhang, W., Mao, E., Qu, J. High Dose Intravenous Vitamin C for Preventing The Disease Aggravation of Moderate COVID-19 Pneumonia. A Retrospective Propensity Matched Before-After Study (2021) Frontiers in Pharmacology, 12, art. no. 638556